FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1973

THESE

N° 28

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle BEUNAICHE

née le 11 mai 1946 à GIEN (45)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . .

TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE PAR LES HORMONES CORTICOTROPES

A propos de 100 cures chez 25 malades

Président : M. M. GOULON, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michèle BEUNAICHE

née le 11 mai 1946 à GIEN (45)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . .

TRAITEMENT DE LA MYASTHENIE PAR LES HORMONES CORTICOTROPES

A propos de 100 cures chez 25 malades

Président : M. M. GOULON, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548016_0028

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Maurice GOULON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé avec beaucoup de bienveillance dans ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde et respectueuse gratitude.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur LEIBOVICI

Monsieur le Professeur LE BRIGAND

Monsieur le Professeur BILSKI-PASQUIER

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Monsieur le Professeur GOULON

Monsieur le Professeur VOURCH'

A Madame le Docteur JORON
Médecin Ingénieur au CNRS

qui nous a apporté une coopération fidèle et efficace dans ce travail.

Qu'elle veuille recevoir ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A mon Maître le Docteur Ph. GAJDOS
Chef de clinique assistant des hôpitaux de Paris

qui nous a aidé à élaborer cette étude.
Avec nos vifs remerciements.

INTRODUCTION

Les progrès de la réanimation permettent de maintenir en vie les malades atteints de formes sévères de myasthénie.

Les médicaments anticholinestérasiques n'ont souvent dans ces cas qu'une efficacité limitée. La thymectomie pour thymome ou reliquats est suivie après une période de latence de plusieurs mois, d'amélioration parfois spectaculaire, mais cette évolution est loin d'être la règle.

Aussi la recherche d'autres méthodes thérapeutiques est-elle un souci constant dans le traitement de cette affection neuro-musculaire déroutante puisque l'on peut toujours espérer dans les situations les plus graves, que survienne une rémission spontanée, ou favorisée par des mesures variées dont le mode d'action n'est pas toujours démontré.

Le recours à l'hormone corticotrope a été effectué pour la première fois par Torda et Wolff en 1944; ses effets ont été exposés dans un travail de 1951 portant sur quinze malades dont dix bénéficièrent d'une rémission de longue durée; ces auteurs remarquaient l'aggravation temporaire de la myasthénie pendant l'administration d'hormone corticotrope, un de leurs malades décédait au troisième jour.

D'assez nombreux travaux furent depuis lors publiés; l'opinion de certains auteurs comme celle de Grob et Harvey devait varier dans le temps. Jusqu'en 1952, ceux-ci ne reconnaissaient aucun effet favorable à l'hormone corticotrope alors qu'en 1966, ils revenaient sur leur opinion première; les échecs d'alors étant rapportés à des traitements trop faibles ou trop courts.

De 1967 à août 1972, l'hormonothérapie par la corticostimuline naturelle ou de synthèse a été appliquée chez 25 malades sur un collectif de 55 myasthéniques graves hospitalisés depuis 1963 à l'hôpital Raymond Poincaré dans la clinique de Réanimation.

Après avoir exposé la sélection de nos malades et les modalités du traitement, nous étudions les résultats selon chaque cure d'hormone corticotrope et selon chaque malade quand celui-ci a reçu plusieurs cures. Nous évaluons ensuite les différents facteurs influençant les résultats du traitement en particulier la thymectomie, et nous comparons ces résultats avec ceux de la littérature.

Enfin, nous tentons d'expliquer le mode d'action des adrénocorticotrophines dans la myasthénie grave : si tous les avis concordent sur leur efficacité dans la myasthénie, leur mode d'action est encore du domaine des hypothèses; il apparaît cependant très particulier et propre à cette affection neuro-musculaire, différent de celui qui a été admis dans d'autres affections inflammatoires ou immunologiques.

oOo

HISTORIQUE

Torda et Wolff furent les premiers à observer les effets de l'hormone corticotrope sur la myasthénie grave.

C'est en 1944 qu'ils pensent que l'on peut utiliser cette hormone dans le traitement de la myasthénie, leur proposition était fondée sur les arguments suivants :

- l'ablation de l'hypophyse chez des rats induit des modifications électromyographiques qui ressemblent beaucoup aux troubles observés chez les sujets myasthéniques,

- dans la glande pituitaire de plusieurs malades morts de myasthénie, l'examen anatomo-pathologique a montré la présence de tissu colloïde éosinophile suggérant une altération de la fonction de cette glande.

- l'administration d'hormone corticotrope cause une involution du thymus et relance la synthèse d'acétylcholine. Cette hormone a été commercialisée sous sa forme naturelle en 1948 et depuis de nombreux travaux ont apporté confirmation en démontrant l'action positive de l'hormone corticotrope sur la myasthénie.

Le tableau n° 1 montre les résultats obtenus par différents auteurs qui ont administré des hormones corticotropes : corticostimuline naturelle ou de synthèse chez des malades atteints de myasthénie.

Les quelques investigateurs qui ont échoué totalement, semblent être ceux qui ont utilisé les doses totales les moins fortes (Grob et Harvey).

Une plus grande expérience (Grob et Namba, Osserman et coll.) a montré que des doses massives d'hormone corticotrope, telles qu'une administration de 100 unités par jour pendant 10 jours ou encore des doses journalières plus faibles mais administrées plus longtemps (Gibberd) apportent de meilleurs résultats.

Récemment (1969) Cape et Utterback ont obtenue des résultats prolongés en faisant une cure "d'entretien" : administration une fois par semaine ou tous les quinze jours d'hormone corticotrope après la cure intensive.

oOo

MATERIEL ET METHODES

I - SELECTION DES CAS

De 1967 à Août 1972, 25 malades atteints de myasthénie sévère ont été traités par adrénocorticotrophines à l'hôpital Raymond Poincaré. Il s'agissait de 18 femmes et de 7 hommes âgés de 17 à 69 ans, au moment où la corticothérapie a été entreprise.

En se référant à la classification d'Osserman ils se répartissent de la façon suivante :

- 1 malade au stade II B
- 9 malades au stade III
- 15 malades au stade IV.

L'ancienneté de la myasthénie lors de la première cure variait de un mois à 19 ans.

Sur ces 25 malades, 10 ont été opérés d'un thymome, chez 2 la thymectomie a été pratiquée avant que n'apparaissent les premiers signes de la myasthénie (cas 14, 15). Chez 3, il existait lors de l'intervention un envahissement local (cas 16, 17, 18), une cobaltothérapie du médiastin précéda ou suivit la thymectomie chez 4 malades (cas 16, 17, 23, 22).

Une malade dût être réopérée pour récidive tumorale (cas 17) Dans un cas le thymome s'associait à un lupus érythémateux (cas 14). Le traitement hormonal a été pratiqué chez une malade avant et après thymectomie, chez les 9 autres uniquement après ablation du thymome.

Sur les 15 autres myasthéniques, 8 n'ont pas été opérés, 7 ont subi une thymectomie vestigiale Parmi ces 7 malades, le traitement hormonal a été pratiqué chez un patient avant et après thymectomie, chez 2 uniquement avant, chez 4 uniquement après, 2 furent traités également par radiothérapie de la loge thymique.

CLASSIFICATION D'OSSERMAN

GROUPE I

Atteinte d'un seul groupe musculaire, le plus souvent oculaire, réalisant ptosis et diplopie, forme très bénigne - pas de mortalité.

GROUPE II A

Myasthénie généralisée bénigne.

Installation progressive, présentant souvent des symptômes oculaires aboutissant à une atteinte généralisée de la musculature périphérique et bulbaire,

Pas d'atteinte respiratoire.

Habituellement forme bénigne - très basse mortalité.

GROUPE II B

Myasthénie généralisée de gravité moyenne.

Installation progressive d'une atteinte bulbo-spinale modérée. Troubles de la déglutition, mais pas d'atteinte respiratoire. Basse mordalité.

GROUPE III

Myasthénie aiguë, fulminante.

Installation rapide d'une atteinte sévère des muscles périphériques et bulbaires avec atteinte respiratoire précoce.

Haut pourcentage de thymomes - Mortalité élevée.

GROUPE IV

Exacerbation de la maladie chez des sujets de groupe I ou II environ 2 ans après l'installation de la maladie. Symptômes et évolution semblables au groupe III.

II - MODALITES DU TRAITEMENT

Nous avons prescrit des adrénocorticotrophines naturelles (ACTH) ou synthétique (Synacthène). La durée de chaque cure quel que soit le produit, a été de 10 jours hormis quelques unes interrompues pour des raisons diverses ou quelques cures prolongées au delà de 10 jours.

L'ACTH a été administré :

- 72 fois à la dose de 100 unités, par 24 heures
- 52 fois en perfusion intra veineuse en 8 heures
- 20 fois par intra musculaire.

Le synacthène a été administré :

- 28 fois à la dose de 1 mg par 24 heures,
- 14 fois en perfusion intra veineuse en 8 heures
- 14 fois par voie intra musculaire (1 mg de Synacthène retard par jour).

Les 100 cures se répartissent ainsi :

- 1 cure chez 7 malades,
- 2 cures, chez 8 malades,
- 3 cures, chez 5 malades,
- 4 cures, chez 1 malade,
- 7 cures, chez 2 malades,
- 14 cures chez 1 malade
- 30 cures, chez 1 malade.

Chez 8 malades et pour 39 cures, l'intervalle séparant 2 ou plusieurs cures successives a été inférieur à 30 jours, la période intercalaire minima ayant été de 7 jours (Osserman ne retient comme cures couplées que celles qui sont séparées par un délai d'une semaine entre la fin de la première et le premier jour de la deuxième).

Quand le résultat d'une cure est favorable, nous appliquerons maintenant un traitement d'entretien comportant l'injection intra musculaire d'un mg de Synacthène retard (même si la cure intensive a été faite avec de l'ACTH). Toutes les semaines ou tous les 15 jours ou 3 semaines, il faut savoir que cette injection peut être suivie comme les cures habituelles, d'une aggravation transitoire de la myasthénie.

Chez la plupart des malades, nous avons poursuivi pendant chaque cure les différents traitements auxquels ils étaient déjà soumis : anticholinestérasiques, spironolactone, apports supplémentaires d'électrolytes, etc... en cas d'amélioration, ces traitements sont après la cure adaptés à la nouvelle situation.

III - AGGRAVATION TRANSITOIRE EN COURS DE TRAITEMENT

Sur 100 cures, nous avons constaté une aggravation 70 fois. Elle est apparue entre le 1er et le 5e jour de la cure, s'est poursuivie généralement jusqu'à la fin, pouvant la dépasser de 2 ou 3 jours. Beaucoup plus rarement l'amélioration s'est dessinée alors que le traitement hormonal était encore en cours. Contrairement à ce qui a été écrit, nous n'avons pas constaté de corrélation fidèle entre l'importance de la poussée myasthénique thérapeutique et le degré d'amélioration post-thérapeutique.

Cette aggravation transitoire peut revêtir différents degrés. Elle implique une surveillance de tous les instants et la disposition du matériel nécessaire pour suppléer éventuellement l'installation d'une insuffisance respiratoire aiguë; celle-ci constitue un des écueils majeurs du traitement, à vrai dire facilement surmonté quand on possède les moyens de réanimation respiratoire.

Sur les 25 malades, 17 étaient déjà trachéotomisés au moment ou le traitement hormonal fut entrepris; chez eux la respiration artificielle fut poursuivie ou reprise.

Des 8 malades restants, 5 durent être trachéotomisés à l'occasion d'une cure (mais 2 avaient déjà été intubés au cours d'une cure précédente 2 ne furent qu'intubés; une seule malade ne fut ni intubée, ni trachéotomisée.

IV - RESULTATS

Ils seront étudiés pour chaque cure et pour chaque malade, quel que soit le nombre de cures reçues. De plus nous envisagerons si les facteurs suivants existence ou non d'un thymome, traitement associé au Spironolactone, présence ou non d'anticorps, valeur du rapport Na/K urinaire intervient dans la qualité des résultats obtenus.

- Résultats par cure :

Nous les avons partagé en 3 groupes sur les critères suivants :

- force musculaire des quatre membres,
- valeur de la capacité vitale,
- qualité de la déglutition.

en donnant une valeur à chacun de ces critères afin de pouvoir comparer plus objectivement l'état de chaque malade avant, pendant et après chaque cure; en fonction de l'échelle suivante :

- Force musculaire périphérique :
  - grabataire : 1
  - marche possible : 2
  - faciès myasthénique : 3
  - ptosis isolé : 4
  - normal : 5

- Capacité vitale :
  - 0 à 10 % : 1
  - 10 à 30 % : 2
  - 30 à 50 % : 3
  - 50 à 80 % : 4
  - 80 à 100 % : 5

- Déglutition

- n'avale rien : 1
- avale la salive : 2
- avale les aliments mixés : 3
- avale les solides avec quelques difficultés : 4
- normal : 5

L'appréciation de ces critères a été quelquefois difficile, l'état de chaque malade pouvant fluctuer d'un examen à l'autre.

La somme des valeurs donnée à chacun de ces critères représente l'état du malade à un moment donné.

Le malade le plus atteint a un total de 3.

Un sujet dans un état normal a un total de 15.

Les variations de l'état du malade sont représentées par la différence entre les valeurs de deux états.

Les résultats ont été considérés comme bons ou très bons quand la variation Etat final - Etat initial était supérieure à 4 c'est-à-dire en règle quand un malade grabataire a pu reprendre la position debout et la marche, quand la sonde gastrique a pu être retirée; quand l'assistance respiratoire de permanente est devenue intermittente ou même a été totalement supprimée.

Les résultats sont considérés comme assez bons quand il y a eu une amélioration des critères retenus, celle-ci restant insuffisante, obligeant en règle le malade à rester à l'hôpital sous surveillance. La variation Etat final - Etat initial dans ce cas est de1, 2 ou 3.

Enfin le dernier groupe comprend les résultats nuls. Nous n'avons jamais constaté d'aggravation durable de la myasthénie que l'on ait pu imputer au traitement hormonal.

Sur les 100 cures :

- 34 ont été suivies de résultats bons ou très bons,

- 35 de résultats assez bons ou discrets,
- 31 de résultats nuls.

Le début de l'amélioration a été constaté dans les 3/4 des cas au cours de la première semaine, dans 1/4 au cours de la deuxième semaine, jamais au delà, très rarement l'amélioration s'est ébauchée dès les trois derniers jours de la cure.

La durée de l'amélioration a été variable, et en moyenne de l'ordre de 3 mois, le plus long délai est à l'heure actuelle de 18 mois chez une jeune femme dont la trachéotomie a été fermée.

Dès que l'état musculaire décline, une nouvelle cure est entreprise, ce qui explique le nombre variable de traitements d'un malade à l'autre. Chez le malade qui a reçu 30 cures, il y a eu un effet cumulatif, semble-t-il l'amélioration étant plus marquée et plus prolongée après chaque nouvelle cure et ceci surtout depuis que chaque cure intensive est suivie d'un traitement d'entretien par 1 mg de Synacthène toutes les 3 semaines.

- Résultat par malade : (Tableau II)

Ils sont établis par comparaison entre leur état actuel et l'état noté avant le premier traitement par ACTH ou Synacthène.

Le bilan est nettement positif chez 15 malades :

- 13 ont regagné leur domicile,
- 2 doivent quitter le service prochainement : ils ont récupéré une respiration autonome et la trachéotomie de l'un d'eux a pu être fermée.

Ces résultats actuellement favorables ont été obtenus après :

- 1 cure chez 6 malades,
- 2 cures chez 4 malades,
- 3 cures chez 3 malades,
- 14 cures chez 1 malade,
- 30 cures chez 1 malade,

Toutefois dans l'analyse de ces résultats, il faut tenir compte de l'intervention d'autres traitements et en particulier de la thymectomie dont les effets sont souvent tardifs.

9 de ces 15 malades ont été thymectomisés dont 6 pour thymome et 3 pour reliquats thymiques. 1 malade a reçu 14 cures avant la thymectomie et uniquement un traitement d'entretien par Synacthène intra musculaire tous les 15 jours depuis l'intervention faite en décembre 1971. Il est impossible de faire la part respective de ces deux thérapeutiques dans l'évolution actuelle.

6 malades n'ont été traités qu'après thymectomie et l'une 14 ans après; leur état était stationnaire quand on décida de recourir aux corticotrophines et l'amélioration s'est produite alors.

2 malades seulement ont été traités avant et après thymectomie (2 cures avant et 1 après thymectomie vestigiale, 1 cure avant et 1 après thymectomie pour thymome), chez la première malade, la cure post-opératoire a été plus bénéfique que celles qui ont précédé la thymectomie.

8 malades n'ont pas tiré de profit évident du traitement : 3 étaient thymectomisés pour thymome, 3 pour reliquats, 1 malade a été opéré de vestiges thymiques depuis la dernière cure. Un malade non opéré est décédé de complications intercurrentes longtemps après le traitement hormonal.

2 malades sont décédées dans les suites du traitement, l'une de septicémie à aérobacter, 7 jours après la fin de la 1ère cure, l'autre thymectomisée, de pyopneumothorax, 30 jours après la fin de la 4e cure qui n'avait été suivie que d'une amélioration très légère de la myasthénie. Dans ces 2 cas, le rôle favorisant du traitement dans le développement de l'infection doit être retenu.

Aucune complication sévère du traitement n'a été observée soit en cours, soit au décours d'une cure. Parmi les incidents sans gravité sont à signaler une pneumopathie, quelques poussées d'infection urinaire et une recrudescence d'acné. (tableau III)

V - MEDICAMENTS ASSOCIES

- Anticholinesthérasiques :

Au cours de 82 cures et dans leur suite immédiate, la posologie quotidienne a été maintenue inchangée. Par contre dans 18 cures, elle a été réduite ou supprimée 15 fois, augmentée 1 fois, chez 2 malades, il y a eu un changement de médicament; la répartition des résultats (6 améliorations franches, 5 améliorations légères et 7 échecs) ne traduit pas de différence significative par rapport au groupe précédent. Nous n'avons pas constaté de crises cholinergiques par surdosage.

- Aldactone (TableauIV)

Elle a été associée dans 28 cures. La proportion de résultats nettement févorables a été plus élevée que dans 72 cures sans Aldactone. Par contre les améliorations légères ont été plus nombreuses dans le groupe sans Aldactone et le nombre des échecs sensiblement identique.

- Electrolytes :

Aucun malade n'a été mis au régime sans sel pendant la corticothérapie. Un apport quotidien supplémentaire de Cl K a toujours été fourni, même chez les malades avec Aldactone, sous couvert de dosages réguliers de la kaliémie.

VI - ETUDE DE DIVERS ANTICORPS ET DU TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE AVANT ET APRES CORTICOTHERAPIE

Nous n'avons trouvé aucune relation susceptible de rendre compte des succès ou des échecs du traitement. En effet :

- sur 15 malades ches lesquels un dosage d'anticorps anti-muscle a été fait avant et après une cure, 7 fois il est resté positif, 3 fois négatif, 5 fois il s'est modifié en négativant 3 fois, en se positivant 1 fois, en s'abaissant 1 fois.

- Il en a été de même pour le dosage des anticorps anti-thymus, anti-thyroïde et anti-nucléaires. Les modifications ont été rares, dispersées, et comme pour les anticorps anti-muscle, sans corrélation avec les résultats cliniques.

- chez 10 malades, un test de transformation lymphoblastique sous phyto-hémagglutinine a été pratiqué avant et après cure (Mme PAPIERNIK) l'ACTH ou le Synacthène n'ont pas modifié les résultats.

VII - ETUDE DES CORRELATIONS POUVANT EXISTER ENTRE LA VALEUR DU RAPPORT Na/K URINAIRE AVANT LE TRAITEMENT ET LES RE-RESULTATS CLINIQUES OBSERVES

Avant 70 cures ce rapport a été mesuré et trouvé 35 fois supérieur à 1, et 35 fois inférieur à 1. Les résultats ont été meilleurs quand le rapport Na/K était supérieur à 1, qu'il y ait ou non administration d'Aldactone, les apports alimentaires en sodium et en potassium étant sensiblement les mêmes d'un malade à l'autre. Cette corrélation est à notre avis en faveur du rôle joué par le potassium dans la myasthénie et de l'efficacité de l'Aldactone qui épargne le potassium en accroissant la natriurèse.

oOo

COMMENTAIRES

I - CONFRONTATION DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE

Le travail de Namba et coll. (10) fait état des résultats chez 22 de leurs malades totalisant 64 cures et chez 166 malades colligés dans la littérature totalisant 251 cures.

L'efficacité du traitement par adrénocorticotrophines est unanimement reconnue, dans la série de Namba, une amélioration survient après la 1ère cure dans une proportion de 77 % dont 59 % de résultats bons ou moyens, ceux-ci sont encore meilleurs pour l'ensemble des cures puisqu'il y a 92 % d'amélioration dont 70 de résultats bons ou moyens. Des chiffres très voisins sont publiés par l'ensemble des autres auteurs; après la 1ère cure, 70 % d'amélioration dont 58 % de résultats bons ou modérés; pour l'ensemble des cures, 75 % d'amélioration dont 65 % de résultats bons ou modérés. Ceci confirme ce que nous avons nous-même constaté à savoir que la qualité des résultats s'accroît souvent au fur et à mesure de la répétition des cures comme s'il y avait un effet cumulatif; parmi 12 malades ayant totalisé 54 cures, Namba constate chez 6 la même amélioration après chaque cure et chez les 6 autres une progression .

Nos résultats sont légèrement inférieurs en qualité puisque nous avons relevé 69 % d'amélioration dont 34 % de résultats satisfaisants pour l'ensemble des 100 cures; mais chaque fois que l'amélioration était minime, nous avons préféré la classer dans les résultats nuls.

2 - POSOLOGIE

Que l'administration de l'ACTH soit intraveineuse ou intramusculaire les résultats sont meilleurs pour les cures de 1000 unités d'ACTH ou plus (93 % d'efficacité) que pour celles inférieures à 1000 unités (65 % d'efficacité).

Les cures d'entretien par 100 unités d'ACTH ou par 1 mg de Synacthène intramusculaire administrés selon une fréquence variable prolongent la durée de l'amélioration mais exposent à une aggravation passagère de la myasthénie.

C'est pourquoi nous avons adopté la fréquence d'une injection tous les 15 jours ou toutes les 3 semaines seulement; sur 7 malades qui reçoivent ou ont reçu ce traitement d'entretien, celui-ci a permis d'espacer les cures dans 3 cas. Sur 4 malades de Namba, 3 conservent leur acquis, 4,6 et 8 semaines après la cure.

Osserman a proposé en cas d'échec complet ou incomplet d'une première cure de la répéter 7 jours plus tard. Chez 6 de nos malades ayant eu 8 cures couplées, à des intervalles de 7 à 24 jours, les résultats ont été après la 2e cure favorables 6 fois; identiques 1 fois, nuls 1 fois. Par contre, quand la deuxième séquence d'une cure couplée a été inefficace, nous n'avons pas tiré profit de la répétition à intervalles rapprochés.

La cortisone et ses dérivés ont été moins fréquemment prescrits que l'ACTH dès les premiers essais , les résultats avaient été moins bons pour des doses équivalentes ou sensiblement plus élevées. Récemment, Jenkins a publié 9 cas traités par prednisone pendant 6 à 25 mois à raison de 50 à 70 mg un jour sur deux; il s'agissait de 8 cas de myasthénie sévère généralisée et d'un cas de myasthénie oculaire, les résultats ont été satisfaisants y compris chez un malade qui avait été traité sans succès par 4 cures d'adrénocorticotrophines.

Nous nous proposons d'appliquer ce protocole chez les malades résistants à l'ACTH.

3 - CHOIX DES MALADES

Nous avons réservé le traitement par ACTH ou Synacthène aux formes graves de la myasthénie réagissant mal ou ne réagissant plus aux anticholinesthérasiques. Nous ne l'avons pas prescrit dans les formes légères, ou localisées ou répondant bien aux thérapeutiques usuelles.

Les résultats obtenus sont d'ailleurs d'autant meilleurs que la myasthénie est plus sévère; Namba obtient une amélioration dans 97 % des 59 cures faites chez des myasthéniques sévères et seulement 2 résultats positifs après 5 cures de formes moyennes ou modérées; il en est de même dans les autres cas de la littérature où il y a 84 % d'amélioration dans les formes sévères contre 31 % dans les formes généralisées légères ou localisées.

Même quand il s'agit de formes légères de myasthénie, sans manifestations respiratoires, une corticothérapie ne doit être entreprise qu'en milieu hospitalier et sous surveillance permanente en raison du danger d'aggravation. Celle-ci est survenue dans 70 % des cures de notre série, dans 98% de celles de Namba (64 % d'aggravation sévère), du 2e au 8e jour se prolongeant au plus tard jusqu'au 3e jour après la fin de la cure. Elle peut être très sévère, entraînant, outre une paralysie complète des membres et des muscles de la tête et du cou, une insuffisance respiratoire aiguë.

La respiration artificielle fut nécessaire dans 96 de nos cures. Nous nous écartons cependant de l'opinion d'Osserman (12) qui a proposé de faire systématiquement une trachéotomie avant la première cure d'ACTH et nous pensons qu'à condition de disposer des moyens d'assistance ventilatoire, une telle décision peut être différée pour n'être prise qu'en cas de nécessité. ainsi, lors de 4 cures, nous avons pu assurer l'assistance respiratoire moyennant une intubation de 24 heures à 13 jours; deux de ces malades durent être trachéotomisés lors d'une cure ultérieure, mais chez les deux autres la trachéotomie fut évitée.

Le danger d'évolution mortelle en cours de cure est réel. Quatre décès ont été rapportés : au 9e jour d'un traitement intraveineux de 100 u

d'ACTH par jour chez un homme de 63 ans (Grob), au 3e jour d'un même traitement chez un homme de 61 ans (Torda et Wolff), au 13e jour d'un traitement par l'ACTH totalisant 940 mg chez une femme de 35 ans avec thymome (Shapiro), au 6e jour d'une 2e cure d'ACTH intramusculaire chez une femme de 66 ans (Cape).

Dans notre série, nous n'avons eu à déplorer aucun accident mortal au cours du traitement mais deux décès par infection sévère dans ses suites rapprochées.

On a écrit que plus l'aggravation en cours de cure était marquée, meilleurs étaient les résultats ultérieurs : amélioration prononcée ou modérée de la force musculaire dans 76 % des cures qui s'étaient accompagnées d'une aggravation et seulement dans 61 % de celles qui n'avaient eu aucun retentissement net (Namba), mais nous avons vu d'excellent résultat après des cures qui avaient été bien supportées sans aggravation notable.

4 - FACTEURS AYANT PU INFLUENCER LA QUALITE DES RESULTATS

- Sexe :

Sur les 15 malades ayant tiré profit d'une ou plusieurs cures, il y a 10 femmes et 5 hommes sur une série comportant 18 femmes et 7 hommes. Ces chiffres ne confirment pas la supériorité des résultats observée par d'autres dans le sexe féminin.

- Age de début et durée de la myasthénie :

Les résultats de l'hormonothérapie seraient meilleurs chez les malades dont la myasthénie a débuté avant 31 ans mais nos 3 plus jeunes malades (3 filles âgées l'une de 19 ans et l'autre de 21 ans, et un garçon âgé de 17 ans) ont mal réagi à 12 cures. A l'opposé un homme de 45 ans a vu son état se transformer après 30 cures. De même, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre l'ancienneté de la myasthénie au moment du traitement et la qualité des résultats puisqu'un malade traité un mois après le

début de sa myasthénie n'en a tiré aucun profit, alors qu'une femme de 44 ans et traitée par ACTH 14 ans après le début de sa maladie a eu une amélioration non seulement excellente mais durant depuis 3 ans 1/2.

- Thymectomie :

Dans la série de Namba, dont 11 malades ont été thymectomisés, les résultats favorables ont été meilleurs et plus nombreux chez les malades opérés Quand la thymectomie a été encadrée par des cures, celles-ci ont été plus efficaces après l'intervention, des constatations identiques ont été faites par d'autres auteurs. La nature des lésions thymiques, thymome ou hyperplasie, n'a pas eu d'incidence sur les résultats

Sur nos 25 malades, 17 ont été opérés, 10 de thymome, 7 pour reliquats thymiques (mais 1 de ceux-ci n'a pas eu d'ACTH après l'intervention). L'ACTH n'a pas entraîné d'amélioration chez 5 malades opérés (2 pour thymome, 3 pour reliquats) et a été suivie de succès chez 9 autres (6 pour thymome, 3 pour reliquats), totalisant 51 cures; la différence entre ces deux groupes n'est pas significative. On peut noter que chez une malade traitée avant et après thymectomie, les résultats ont été nettement meilleurs après l'intervention qu'avant.

De ces données on peut conclure que la thymectomie n'empêche sûrement pas mais favorise plutôt l'action des corticotrophines, et qu'il y a là un fait intéressant pour la discussion pathogénique.

Enfin le traitement hormonal a été proposé dans la phase pré-opératoire pour faciliter la préparation à l'intervention.

- Autres traitements :

L'association de corticotrophines et d'Aldactone nous a donné de meilleurs résultats que ceux obtenus par ces 2 médicaments prescrits séparément. Nous n'avons pas trouvé mention de cette constatation dans la littérature, pas plus que de la valeur pronostique du rapport Na/k urinaire.

5 - MODE D'ACTION DES CORTICOTROPHINES

Il reste encore inconnu. On en a rapproché les effets de ceux constatés après pyrétothérapie par vaccin TA B intraveineux dans la myasthénie, mais cette analogie n'apporte aucun éclaircissement sur leur mécanisme.

Il est certain qu'il n'y a pas dans la myasthénie d'insuffisance hypophyso-surrénale. L'ACTH agit vraisemblablement par l'intermédiaire de la sécrétion des glucocorticoïdes comme en attestent l'efficacité de la cortisone et l'inefficacité de la métopyrone. Elle pourrait avoir une action sur la plaque motrice. Expérimentalement Shapiro Nomba et Crab ont prouvé qu'elle entraînait une élongation des terminaisons et surtout une augmentation du nombre des fibres motrices arrivant à la plaque motrice, mais il n'est pas prouvé que l'effet chez les myasthéniques soit comparable.

Les hypothèses les plus séduisantes sont d'ordre immunologique ou biochimique

L'effet thymolytique de l'ACTH ou de la cortisone se heurte aux résultats positifs obtenus après thymectomie, à moins d'admettre la persistance de tissu thymique résiduel après l'intervention.

Genkins et coll (4) n'ont pas trouvé pendant ou après ACTH de modifications constantes ou significatives du nombre de lymphocytes circulants alors que d'autres auteurs les ont notées; de toutes façons, il pourrait exister chez les myasthéniques des clones de lymphocytes immunocompétents, insensibles à l'ACTH. Des constatations restent totalement inexpliquées comme la chute du taux des anticorps souvent notée pendant la période d'aggravation et leur remontée lors de l'amélioration ultérieure. Nous avons déjà relaté que l'ACTH ou le Synacthène n'avaient pas modifié chez nos myasthéniques les résultats de teste de transformation lymphoblastique faits avant et après hormonothérapie. On a également avancé la possibilité d'une inhibition de la migration des complexes immuns à travers les parois cellulaires, la réduction des phénomènes de phagocytose, l'interférence avec le système du complément la diminution du taux des immuno-globulines

D'autres voies biochimiques ont été envisagées. L'ACTH pourrait accélérer l'hydrolyse de l'acétylcholine par augmentation d'activité des cholinesthérases plasmatiques et érythrocytaires; on a constaté chez le rat que sous son influence les plaques motrices étaient plus développées que chez des témoins et chez les lapins.

La dernière hypothèse fait intervenir l'inhibition par l'ACTH de la di-phosphoestérase cellulaire suivie de l'accumulation d'AMP cyclique qui contrôle l'approvisionnement en ATP dont le rôle est essentiel dans les divers processus énergétiques.

Il est probable que les échanges ioniques intéressant le sodium, le potassium, le calcium, ont un rôle important dans les potentiels de membrane et c'est par ce biais qu'interviendraient probablement l'Aldactone et aussi les corticotrophines.

oOo

TABLEAU I

Auteurs Auteurs	Total des sujets traités	Pas de résultat	Résultats bons ou très bons	Résultats moyens ou faibles	Aggravation
TORDA et WOLF, 1951	15		10	4	1
ARROBA 1961	6	1	1	6	1
GRAVELEAU 1964	3	1	2	0	0
VON REIS 1966	13	1	9	3	0
GROB et NAMBA, 1966	8	2	3	2	1
OSSERMAN et GENKINS, 1966	11	0	6	5	0
CAPE et UTTERBACK 1969	5	0	4	0	1
GIBBERD 1971	9	0	5	3	1
MENACHEM SHAPIRO NAMBA et BROG, 1971	8	5			

TABLEAU II

	Sexe	Age début maladie	Durée maladie av. 1ère cure en années	Groupe	Thymectomie	Nombre de cures: Avant thymectomie	Nombre de cures: Après thymectomie	Traitement entretien	Résultats d'ensemble par malade: Bon	Résultats d'ensemble par malade: Faible	Résultats d'ensemble par malade: Nul	Association pathologique
1 - DET	F	29	15	IIb	-	1		-	+			
2 - LEB	F	30	19	IV	-	1		-	+			Polyarthrite chronique évolutive, Goitre euthyroïdien
3 - SAN	F	30	2	IV	-	1		-	+			
4 TIX	F	29	5	IV	-	1		-	+			
5 - TEY	F	27	2	IV	-	1		-	+			
6 - BEL	F	27	1/2	III	T. normal à autopsie	1		-			décès	
7 - BAR	F	14	5	IV	+ vestigial	0	7	-		+		
8 - RUF	F	19	2	III	+ hyperplasie	0	3	+	+			
9 - ZAN	F	20	3	IV	+ vestigial	2	1	-	+			
10 - HER	F	25	4	III	+ vestigial volumineux	0	2	-		+		
11 - HAV	F	18	8	III	+ vestigial	2	0	-		+		Insuffisance ovarienne primitive, névrite optique
12 - LEB	F	30	2	IV	T. bénin Thymome réticulaire	0	7	-		+		
13 - ALA	F	48	2	IV	Thymome bénin	1	1	+	+			
14 - MAR	F	49	5	IV	Thymome bénin	0	2	-		+		Cellules LE
15 - LEL	F	20	1/4	III	Thymo-lymphocytome	0	4	-		+ décès		
16 - HUE	F	30	14	IV	Kyste dermoïde	0	2	-	+			Noevo-carcinome présternal
17 - HAB	F	42	6	III	Thymome malin	0	3	+		+		
18 - MAR	F	40	8	IV	Thymome malin, thymo-réticulaire	0	2	-	+			
19 - DUP	M	49	1/2	IV	-	3		+	+			
20 - LAI	M	70	1mois	III	-	2		-		+		
21 - DUV	M	18	1	III	Vestigial	14	traitement entretien	+	+			
22 - GLI	M	16	1 1/2	III	Hyperplasie thymite	0	3	-			+	
23 - ESK	M	40	2	IV	Thymome bénin	0	2	+	+			
24 - KEN	M	32	5	IV	Thymome bénin	0	1	+	+			
25 - MEU	M	43	2	IV	Thymome bénin	0	30	+	Ap. chaque cure rémis. de 5-7 mois			

TABLEAU III

	Infections	Equilibre hydro-électrol.	Eruption	Glycosurie	Complications diverses
1 -DET	—	—	—	—	—
2 - LEB		Rétention hydro-sodée	Eruption cutanée	—	
3 - SAN	Bronchique	—	Acné et pilosité faciale	—	Brûlures oeso-gastriques et vomissement après chaque injection
4 - TIX	—	Rétention hydro-sodée	—	—	—
5 - TEY	Bronchique	Rétention hydro-sodée	—	—	—
6 - BEL	Septicémie à bac. Gram - Evol. mort.	—	—	—	3 ulcérations oesophagiennes retrouvées à l'autopsie
7 - BAR		Rétention hydro-sodée	Erythr. faciale	—	—
8 - RUF	Bronchique	—	—	—	—
9 - ZAN	—	—	Erup. type aller. mais associat. à l'ampicilline	—	Apparition de 2 angiomes stellaires
10-HER	—	—	—	—	—
11-HAV	—	—	Acné	—	—
12-LEB	—	Rétention hydro sodée. HypoK	Erythrose faciale	—	—
13-ALA	—	Rétention hydro-sodée	—	—	—
14-MAR	—	—	—	—	—
15-LEL	Pleurésie purul. Pyopneumothorax : mort	Rétendion hydrosodée	—	—	—
16-HUE	Pneumopathie après 2e cure Evol. fav. sous AB	Rétention hydro-sodée	—	(+) après la 2e cure	—
17-HAB	—	Rétention hydro-sodée	—	—	—
18-MAR	—	—	—	—	—
19-DUP	—	Rétention hydro-sodée avec augm. de la press. artér.	—	—	—
20-LAI	—	—	—	—	—
21- DUV		Rétention hydro-sodée	Acné		
22-GLI		Hyponatrémie Hypokaliémie Hypernatriurie			
23-ESK	Bronchique	Hypokaliémie	—	—	—
24-KEN	Bronchique et urinaire	—	—	—	—
25-MEU	Bronchique lors des 1ères cures		Erythrose des épaules et jambes		Polyglobulie

TABLEAU IV

Sujets ayant reçu de l'Aldactone	Pendant et après la cure	Résultats par cure selon notre cotation
2 LEBE	1 cure - 300 mg	4
3 SAN	1 cure - 200 mg	7
9 ZAN	4e cure - 200 mg	10 (mais ce bon résultat est peut être aussi lié à la thymectomie)
17 HAB	1ère cure - 300 mg	3
	2e cure - 300 mg	2
21 DUVA	7e cure - 200 mg	5
	8e cure - 200 mg	2
	9e cure - 200 mg	6
	11e cure - 200 mg	3
	12e cure - 200 mg	6
22 GLI	2e cure - 600 mg	0
23 ESK	1ère cure - 200 mg	1
	2e cure - 200 mg	5
25 - MEU	Les 15 dernières cures 300 mg	4 ou 5

TABLEAU IV (suite)

	Résultats pour l'ensemble des cures	Résultats pour les cures avec Aldactone	Résultats pour les cures sans Aldactone
Nbre total des cures	100	28	72
Nbre de cures avec résultat <u>nul</u>	31	1	30
Résultats faibles et assez bons	35	5	30
Résultats bons ou très bons	34	22	12

- OBSERVATION N° I

En 1954, Madame DET... âgée de 18 ans présente un ptosis unilatéral. Mais ce n'est qu'en 61 pendant sa deuxième grossesse qu'apparaissent une diplopie, un ptosis bilatéral, une asthénie majeure.

La Prostigmine et le Mestinon apportent une amélioration notable mais temporaire, et de 61 à 69, Madame DET... présente des alternances de rémissions et de recrudescence des signes myasthéniques, en particulier en période prémenstruelle. L'Aldactone entraîne une rémission totale mais temporaire.

En 1969, Madame DET... devient de moins en moins active malgré l'augmentation des doses d'anticholinesthérasiques et la prise d'Aldactone. Elle présente une difficulté à la déglutition, mais pas d'atteinte respiratoire manifeste (CV : 61 %).

Elle subit une cure d'ACTH (IV, 100 U/jour pendant 10 jours); celle-ci n'entraîne qu'une très légère aggravation.

Elle présente une amélioration légère qui ne survient qu'un mois après la cure. Il est donc difficile d'attribuer ce résultat à la cure d'autant plus qu'il est faible.

Depuis son état est assez stationnaire et dans l'ensemble Madame DET... est plus active qu'avant la cure d'ACTH.

Madame DET... ne présentait pas de thymome, n'a pas été thymectomisée. Elle avait des anticorps antimuscle.

Il faut noter que cette malade présentait une racrudescence des troubles lors de l'administration de streptomycine, de novocaïne.

- OBSERVATION N° II

Madame LEB... âgée de 30 ans présente les premiers signes d'une myasthénie généralisée modérée, en 1953, un traitement à la Prostigmine apporte une amélioration.

De 1953 à 1971 : quelques poussées surviennent avec diminution de la force musculaire des membres.

Elle est traitée par les anticholinesthérasiques seuls (Prostigmine, Mestinon), puis associés à l'Aldactone.

Depuis 1961, elle souffre d'une polyarthrite chronique évolutive dégénérative, actuellement stabilisée sous Purinéthol (sa mère est porteuse d'une maladie identique).

En octobre 1971, apparaît une gêne respiratoire qui entraîne intubation et ventilation assistée. Après plusieurs essais d'extubation, il faut trachéotomiser la malade. Un traitement à la Guanéthidine apporte peu d'amélioration et de plus entraîne une leucopénie qui fait suspendre ce traitement.

On reprend les anticholinesthérasiques : Prostigmine 6 c + Mylélase 1 c qui ont pour résultat :

- une respiration libre, mais des encombrements faciles,
- une déglutition possible pour les aliments mixés,
- diplopie intermittente,
- une force musculaire normale aux membres inférieurs.
  diminuée aux membres supérieurs.

C'est dans cet état qu'elle entre à R. Poincaré en février 72.

Son état reste stable sous Prostigmine, Mytélase, Aldactone (300 mg) jusqu'en mai 72, ou une aggravation portant sur :

- la respiration : CV : 35 %
- la déglutition,
- la force musculaire des membres,

amène à faire une cure de Synacthène retard IV, 1 mg par jour - 10 jours, associée au traitement en cours.

Dès le premier jour de cure, une aggravation survient obligeant à poser une sonde gastrique, à assister la respiration à la demande (quelques heures par jour et toute la nuit).

Les deux premières injections sont suivies d'une éruption cutanée.

Une prise de poids et l'inversion du rapport Na/K urinaire font instaurer un régime sans sel.

Les examens biologiques sont normaux, si ce n'est l'inversion de ce rapport pendant la cure.

Dès le lendemain de la fin de la cure la déglutition est normale, puis la respiration est libre et la malade ne sent plus de gêne :

- la CV est à 55 % (35 % avant la cure)
- la déglutition est normale
- la diplopie a disparu.

Seuls les membres inférieurs gardent un déficit musculaire.

Trois mois plus tard, cette amélioration persiste bien qu'une diplopie survienne de façon intermittente. Le traitement associe toujours Mytélase 4 c + Aldactone 3 c.

Outre sa polyarthrite chronique évolutive, cette malade est porteuse d'un goître connu depuis 1971. Une biopsie a éliminé une maladie de Hashimoto et une tumeur maligne. C'est un goitre nodulaire du lobe gauche,euthyroïdien (la soeur de cette malade a aussi un goitre nodulaire).

La recherche d'anticorps faite en novembre 71, montrait :

- des anticorps antithyroglobuline + au 1/25e (non significatif pour une malade de Hashimoto),
- des anticorps antinucléaires.+

- OBSERVATION N° III

Madame SAN... à l'âge de 30 ans présente en septembre 69 un ptosis droit, une faiblesse des masticateurs, une voix nasonnée et fait quelques fausses routes. Elle note en même temps une diminution de la force musculaire à la racine des membres supérieurs. Son état s'aggrave progressivement de septembre à décembre 69.

Elle entre à Raymond Poincaré en février 70. Ses examens biologiques sont normaux. Les tomographies du médiastin ne montrent pas de tumeur, mais il existe un hyperfixation au dessus de la fourchette sternale à la scintigraphie.

Le traitement par les anticholinestérasiques (Mytélase 4 c/jour) entraîne une amélioration importante puisque Madame SAN... retrouve une activité normale. Il persiste une diminution des muscles de la face. De mars à septembre 70, l'état myasthénique s'aggrave obligeant à augmenter les doses de Mytélase, puis à ajouter de l'Aldactone (3 c) ce qui n'apporte pas d'amélioration.

- les troubles de la phonation et de la déglutition réapparaissent,
- la toux devient faible.

En novembre 70, la malade est hospitalisée pour un nouveau bilan. La scintigraphie thymique est normale et on annule la thymectomie envisagée. On découvre des anticorps antimuscle et antithyroïde, une diminution des IgG globulines, les 17 céto sont à 5,5 mg/24 h, les 17 OH sont à 6 mg/24 h.

Madame SAN... revient en janvier 71 pour une première cure d'ACTH. Elle fait alors une brusque aggravation avec insuffisance respiratoire aiguë et déglutition impossible correspondant à la période prémenstruelle, elle est intubée puis trachéotomisée (CV : 35 %). Elle a un gros encombrement bronchique. Elle reçoit des antibiotiques (2 g Totapen) pendant quelques jours, puis

on commence une cure d'hormone corticotrope faisant une première injection de Synacthène retard IM le 18 janvier.

Le lendemain Madame SAN... peut avaler sa salive.

Une semaine après, sa force musculaire est accrue, sa CV à 60 %. mais de gros troubles de la déglutition persistent, l'encombrement bronchique est important.

On renouvelle alors les injections de Synacthène retard 1 mg en IM tous les deux-trois jours les 27, 29 et 31 janvier et 5 février ce qui n'apporte aucun résultat immédiat si ce n'est une légère augmentation de la force musculaire des bras suivie d'une nouvelle aggravation.

On reprend alors les injectionsun jour sur deux pendant 15 jours. Pendant toute la cure, Madame SAN... reçoit aussi 2 c d'Aldactone par jour. Pendant ces 15 jours Madame SAN... est très fatiguée, en assistance respiratoire permanente, sa déglutition est nulle.

- elle présente une hypersécrétion salivaire et bronchique très importante,

- le lendemain de chaque injection de Synacthène, Madame SAN... se plaint de brûlures oesogastriques et de nausées,

- elle présente aussi une éruption importante d'acnée.

4 jours après la dernière injection, elle commence à s'améliorer.

8 jours après la dernière injection, elle peut déglutir presque normalement.

Elle respire librement. Elle peut se lever et marcher.

Elle quitte le service avec de la Mytélase et 2 c d'Aldactone.

Cette très nette amélioration persiste encore actuellement permettant à Madame SAN... de mener une vie quasi-normale. Sa trachéotomie a été fermée en octobre 71. Elle garde seulement un léger faciès myasthénique sans ptosis. Les anticorps antimuscle et antithyroïdiens dosés à nouveau en octobre 71 sont toujours présents (pas de dosage immédiatement après la cure).

Cette amélioration se maintient 11 mois jusqu'en septembre 72 où survient une rechute nécessitant ventilation assistée (la trachéotomie est réouverte), et sonde gastrique faisant discuter à nouveau l'indication d'une thymectomie.

- OBSERVATION N° IV

En 1964, au décours d'un traumatisme facial, Madame TIX... âgée de 29 ans, présente une diplopie et une diminution de la force musculaire des membres supérieurs.

Ce n'est que 4 ans plus tard, en 1968, que les membres inférieurs sont atteints, la rendant grabataire, en même temps qu'apparaissent des troubles de la déglutition et des troubles respiratoires légers.

On fait alors un test à la prostigmine qui confirme le diagnostic. Le traitement anticholinestérasique (8 c de Mestinon) puis l'adjonction d'aldactone (2 c) n'apportent qu'une très légère amélioration.

Les examens biologiques sont normaux :

- les 17 cétostéroïdes : 8 mg
- les 17 hydroxystéroïdes : 7 mg.

Une première cure d'ACTH (IV 100:/j., 10 jours) est faite en octobre 1969.

L'aggravation est alors importante puisque, dès le premier jour, un syndrome asphyxique aigu entraîne l'intubation puis la trachéotomie et une asthénie accrue. La cure correspond à la période prémenstruelle.

L'amélioration après la cure est immédiate, franche et permet une réduction de la prise d'anticholinestérasiques (Mestinon 4 c). On y ajoute de l'ovulène pour éviter les recrudescences prémenstruelles que présentait la malade.

La respiration libre est totale (CV : 75 %), la déglutition est quasi normale. Madame TIX... remarche normalement.

Cette malade n'avait pas de thymome, n'a pas été thymectomisée, elle possédait des anticorps antimuscles.

Malheureusement cette malade n'a pas pu être suivie et nous ne savons pas quelle a été la durée de cette amélioration.

- OBSERVATION N° V

Madame TEY... présente les premiers signes myasthéniques en février 66 à l'âge de 27 ans. A la suite d'un accident de voiture, alors qu'elle était enceinte, elle fait une fausse-couche, puis présente une grande fatigabilité une diplopie, une voix nasonnée, et en deux mois ces signes régressent spontanément mais partiellement.

Un an plus tard, apparaissent un ptosis, une diplopie, des troubles de la déglutition et un déficit musculaire. Le test à la Prostigmine est positif.

En mai 67, après la survenue de deux "petites gênes respiratoires," elle entre dans le service. Son atteinte respiratoire est minime, elle réagit bien aux anticholinestérasiques et l'administration d'anovulatoire supprime les recrudescences prémenstruelles.

Son état reste stationnaire jusqu'en mars 68, où survient une aggravation. La myasthénie est généralisée. De plus la survenue d'une aménorrhée fait suspendre les anovulatoires et une recrudescence prémenstruelle majore les troubles respiratoires (CV = 37 %). On décide alors de faire une cure d'ACTH (IV -100 u/j pendant 10 jours). L'aggravation pendant cette cure est importante : la CV tombe à 12 % Madame TEY... est intubée et sa ventilation assistée du 4e au 10e jour. Dès le lendemain, de la fin de la cure, l'amélioration est manifeste : la CV est à 75 % deux jours plus tard elle s'alimente normalement.

Madame TEY... quitte le service très améliorée et diminue progressivement la prise d'anticholinestérasiques à 3 c de Mytélase par jour.

Cette amélioration persiste encore actuellement puisque Madame TEY... mène une vie active et pratiquement normale.

Madame TEY... a des anticorps antimuscle et antithyroïde qui n'ont pas été dosés après la cure.

Sur les tomographies du médiastin on ne note pas d'image thymique Cependant à la scintigraphie il existait une fixation anormale au niveau du thymus en janvier 70.

- OBSERVATION N° VI

Madame BEL... présente en mai 1968 à l'âge de 27 ans un ptosis, une diplopie, une diminution de la force musculaire des membres, des parésies pharyngo-laryngées, en même temps que s'installent des spanioménorrhées.

Elle entre dans le service en septembre 68. Le diagnostic de myasthénie est portée et un traitement à la Mytélase (6 c par jour) l'améliore nettement. Sa CV est à 90 % ; la diplopie régresse et devient intermittente.

Cette amélioration entretenue par la mytélase (6 c/jour) persiste deux mois et une aggravation survient fin octobre :

- la diplopie est alors constante,
- la force musculaire des membres diminuée,
- et surtout apparaît une sensation d'étouffement laryngé (CV = 50 %)
- la déglutition est quasi normale.

Le bilan électrolytique est normal.

On note une leucopénie à 4000 blancs

A l'immunoélectrophorèse : augmentation des IgM globulines.

diminution des IgA globulines.

On retrouve seulement des anticorps antithyroïde.

Les 17 OH stéroïdes sont abaissés à 1,4 mg/24 h

Les 17 cétostéroïdes : 12 mg/24 h.

Devant cette aggravation résistante aux anticholinestérasiques, on décide de faire une cure de Synacthène IV (1 mg/j - 10 jours), du 30 octobre au 7 novembre.

Dès le deuxième jour de cure survient une fausse-route, suivie d'un encombrement trachéo-bronchique majeur nécessitant l'intubation et une assistance respiratoire permanente.

Cette aggravation clinique importante pendant la cure s'accompagne d'une hypokaliémie à 3,5 mEq malgré l'apport massif de Cl K (10 g) d'une inversion du rapport Na/K urinaire et d'une hyperleucocytose traduisant la surinfection bronchique.

La cure n'est suivie d'aucune amélioration et après 6 jours d'intubation, devant une respiration spontanée insuffisante, la malade est trachéotomisée.

L'état myasthénique reste inchangé.

Une septicémie à paracolon aérobacter s'installe.

Un arrêt cardiaque irrattrapable survient le 14 novembre, 7 jours après la fin de la cure.

A l'autopsie : le thymus est normal. On retrouve des petites ulcérations oesophagiennes dont on ne sait si elles sont liées au traumatisme de la sonde gastrique ou secondaires aux injections de Synacthène.

- OBSERVATION N° VII

Mademoiselle BAR... sans antécédent particulier si ce n'est l'existence d'un petit mal, présente en 63 à l'âge de 14 ans les premiers signes d'une myasthénie généralisée avec troubles de la déglutition. Les anticholinestérasiques entraînent une amélioration transitoire.

En janvier 64, elle subit une cobaltothérapie thymique puis une cure d'Aldactone qui restent sans effet.

Quand elle entre dans le service pour la première fois en juin 64, on est frappé par l'hyperlaxité ligamentaire et l'atrophie musculaire, ainsi que par l'absence de ptosis bien que le diagnostic de myasthénie ait été confirmé par un test à la Prostigmine +.

Un ajustement des drogues anticholinestérasiques apporte une amélioration notable malgré des recrudescences prémenstruelles pendant deux ans pendant lesquels Mademoiselle BAR... mène une vie quasi-normale.

A partir de novembre 65, apparaît une atteinte respiratoire qui donne lieu à plusieurs reprises à des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë et à l'intubation pour quelques jours.

En novembre 67, l'importance des troubles de la déglutition et de la respiration nécessite la trachéotomie et la ventilation assistée quasi-permanente.

On décide alors de faire une thymectomie : le thymus est petit, scléreux(radiothérapie en 64), mais on retrouve de nombreuses plages claires de "centres germinatifs".

Cette intervention n'entraîne qu'une amélioration transitoire de 2 mois.

En juin 68, la ventilation assistée est à nouveau nécessaire en permanence.

On décide alors d'une première cure d'ACTH de 10 jours.

L'aggravation pendant la cure est assez importante. L'amélioration survient 2 jours avant la fin de la cure, surtout nette sur le plan respiratoire (la CV passe de 20 % à 60 %).

Cependant l'asthénie reste importante et on entreprend une 2e cure un mois plus tard en juillet 68 qui n'entraîne aucune aggravation pendant la cure et une très légère amélioration après portant sur la déglutition.

Une 3e cure en août 68, est suivie d'une aggravation.

5 autres cures ont été tentées n'entraînant pas d'amélioration, ou une amélioration trop transitoire pour que la malade trouve un bénéfice valable.

Après une nouvelle aggravation en juillet 70, un nouvel essai d'Aldactone entraîne cette fois-ci une amélioration notable et durable, bien que l'état de Mlle BAR... reste médiocre :

- respiration libre : 6 à 8 h/jour
- marche : 2 fois une demi-heure/jour

On a trouvé chez elle une seule fois des anticorps antimuscle en 66, qui ont été négatifs ensuite, même avant thymectomie et hormone corticotrope.

- OBSERVATION N° VIII

En août 69 , Mlle RUF... âgée de 19 ans, sans antécédents particuliers, présente des troubles de la phonation et de la déglutition. Le test à la Prostigmine positif permet le diagnostic. L'EMG est dans les limites de la normale.

Un traitement à la Prostigmine permet une amélioration brève puisqu'en novembre 69, une insuffisance respiratoire aiguë conduit la malade en réanimation à l'hôpital Beaujon.

1 mois plus tard, sous
8 c de Prostigmine et
2 c de Mytélase } la déglutition reste difficile,
la toux impossible.

On décide de la trachéotomiser et de faire une thymectomie.

Il s'agit d'un thymus persistant complet, l'anatomo-pathologie précise qu'il est bien différencié, partiellement involué, sans signe de prolifération tumorale. Mais il existe des centres clairs de structure lymphoblastique et réticulaire, souvent volumineux.

Les suites sont simples (ventilation assistée pendant 10 j).

Elle quitte Beaujon avec un traitement anticholinestérasique.

3 mois plus tard en mars 70, elle présente une rechute avec :
- troubles de la déglutition,
- et déficit de la force musculaire des membres inférieurs.

La ventilation assistée n'est pas nécessaire.

Elle ressort en juin 70 avec le même traitement :
- Prostigmine,
- Ephédrine,
- Mestinon
- Mytélase.

En février 71, un syndrome infectieux entraîne une poussée d'insuffisance respiratoire qui nécessite une assistance ventilatoire pendant 6 jours.

En mai 71, un autre épisode d'insuffisance respiratoire aiguë survient. On décide alors l'arrêt du traitement anticholinestérasique et une cure de Synacthène pendant un mois (0,50 mg/jour) qui entraîne une aggravation. La ventilation est assistée en permanence.

Après quelques fluctuations une amélioration survient progressivement (surtout après reprise de la Prostigmine et du Mestinon), permettant une respiration libre toute la journée. Elle peut faire quelques pas.

C'est alors qu'elle est admise dans le service du Professeur en novembre 71. On lui administre pour la première fois de l'Aldactone. Après un mois d'observation sous Mytélase et Aldactone, l'autonomie respiratoire ne dépasse pas 12 heures par jour, la déglutition reste difficile avec des fausses-routes fréquentes.

On découvre des anticorps :

- antimuscle strié +
- antithyroïdiens + (à l'hémagglutination passive)
- antinucléaire faiblement +

La scintigraphie thymique montre une fixation médiastinale.

On décide d'entreprendre une cure d'ACTH en février 72.

Avant la cure :

- il existe une insuffisance cortico-surrénale :
  - les 17 céto sont à 5 mg/24 h
  - les 17 OH sont à 2,7 mg/24 h
- les troubles de la déglutition sont importants : nécessité d'une sonde gastrique,
- la ventilation est assistée de façon quasi-permanente (CV : 17 %)
- la diplopie est permanente,

- la force musculaire périphérique est très médiocre (1 à 2).

Elle reçoit du 2 au 12 février 72 :

- 100 U/j d'ACTH IV
- 6 c de Mytélase
- 10 gr de Na Cl
- 4 à 6 g de K Cl

L'équilibre hydro-électrique est maintenu, le rapport Na/k urinaire supérieur à un.

Cette cure faite sous couverture antibiotique, se déroule sans problème infectieux. Pendant la cure, on ne note pas d'aggravation clinique (mais l'état myasthénique était déjà très sévère avant la cure).

3 jours après la fin de la cure :

- la force musculaire est améliorée,
- la déglutition est possible pour les aliments mixés,

Tous les anticorps (15 jours après la cure) ont disparu.

L'assistance respiratoire est progressivement diminuée, mais reste nécessaire 10 heures/jour au minimum début mars 72.

Cette cure est suivie d'une injection de Synacthène retard tous les 15 jours + 6 c de Mytélase / jour, puis associée à de l'Aldactone à partir du 12 avril (300 mg).

L'amélioration se poursuit permettant en avril :

- l'ablation de la sonde gastrique,
- une respiration libre de 15 h./ jour
- de faire quelques pas.

Cette première cure apportant une amélioration notable mais incomplète on fait une deuxième cure en juillet 72 : Synacthène IV 1 mg/jour.

Celle-ci provoque une aggravation :

- avec déglutition impossible

- encombrement bronchique et hyperleucocytose,
- douleurs abdominales avec diarrhée

qui font par prudence stopper la cure au 7e jour.

Cette cure (partielle) entraîne encore une amélioration modérée :

- déglutition possible,
- respiration libre 15 à 20 h/jour

qui persiste un mois plus tard.

- OBSERVATION N° IX

Madame ZAN... présente à l'âge de 20 ans en mai 65 des troubles de la déglutition puis une diplopie, une voix nasonnée.

Le diagnostic de myasthénie est porté dès l'apparition des premiers signes. On ne trouve pas de thymome et un traitement aux anticholinestérasiques n'apporte qu'une régression partielle puisque la malade fait toujours quelques fausses routes. L'apport de potassium puis d'Aldactone n'entraîne pas d'amélioration.

A l'entrée dans le service en mars 66, on note une atteinte myasthénique modérée généralisée à prédominance bulbaire, sans atteinte respiratoire (stade II b).

Tous les examens biologiques sont normaux.

L'accentuation des signes en période prémenstruelle est supprimée par les anovulatoires (Enidrel).

Le traitement conseillé à la sortie de Raymond Poincaré est fait de prostigmine (7 c par jour) + Mytélase (4 c par jour) ce qui la maintient dans un état stationnaire pendant deux ans lui permettant de poursuivre ses études malgré l'existence de troubles de la déglutition légers, d'une diplopie intermittente.

En mars 68, la survenue de céphalées et de bourdonnements d'oreilles font interrompre la prise d'Enidrel, et l'état myasthénique s'aggrave jusqu'en octobre 68, où malgré l'augmentation de la Mytélase , la déglutition devient totalement nulle, et une gêne respiratoire apparaît : CV = 70 %

Le bilan électrolytique est normal. On note une diminution des IgG et des IgA globulines. On trouve des anticorps antithyroïde et antiestomac faibles.

C'est alors qu'on pratique une première cure de Synacthène IV (1 mg par jour pendant 10 jours) associée à 7 c de Mytélase.

Cette cure entraîne une importance aggravation puisque la malade doit être intubée au 2e jour, puis trachéotomisée (CV : 10 %); l'asthénie musculaire est alors intense.

Cette cure n'apporte qu'une très légère amélioration de la déglutition : peut avaler sa salive, mais la respiration reste médiocre puisque la CV : 46%.

Devant l'échec de cette première cure, une 2e cure est entreprise un mois plus tard, en novembre 68, sur le même mode. L'aggravation pendant la cure est à nouveau importante. On note pendant et après ces deux premières cures une hypokaliémie malgré l'apport de potassium, et une inversion du rapport Na/K urinaire. La deuxième cure est suivie d'une amélioration franche portant :

- sur la déglutition : l'alimentation orale est possible,
- sur la respiration : la CV : 55 % une semaine après la fin de la cure et la respiration est totalement libre.
- sur la force musculaire des membres : Madame ZAN... peut marcher.

Cette amélioration survient dans la deuxième semaine après la fin de la cure et dure 6 mois jusqu'en avril 69, où surviennent à nouveau :

- une diplopie,
- des troubles de la déglutition avec quelques fausses routes,
- une chute de la CV et une asthénie importante.

L'aldactone alors administré entraîne encore une aggravation et ne corrige pas le rapport Na/K urinaire, on arrête son administration et l'on fait cette fois-ci l'exérèse des reliquats thymiques en juillet 69. L'examen anatomopathologique ne retrouve pas d'aspect tumoral ni hyperplasique, mais des centres clairs hyperplasiques bien développés.

Après l'intervention l'état de Madame ZAN .. est inchangé, puis s'aggrave encore un peu deux mois plus tard et nécessite une assistance respiratoire permanente.

Un nouvel essai d'Aldactone n'entraîne aucune amélioration et ne corrige pas non plus le rapport Na/k qui reste inférieur à 1 depuis avril 69 (dernière aggravation).

L'arrêt de toutes les thérapeutiques n'entraîne pas non plus de changement et une 3e cure d'ACTH cette fois-ci, est entreprise en octobre 69 (100 U/j pendant 10 jours - IV) associée à 10e de Mestinon.

Devant l'intensité de l'asthénie et l'hypokaliémie persistante on adjoint au 5e jour de cure 200 mg d'Aldactone.

Dès le troisième jour après la fin de la cure, on note une amélioration très franche :

- la déglutition redevient normale,
- la respiration est totalement libre,
- la malade retrouve une force musculaire normale.

Le bilan hydroélectrolytique est normal.

Madame ZAN... quitte le service avec :

- Mestinon : 10 c/jour
- Aldactone : 200 mg/jour
- Potassion : 3 c / jour
- Ovulène du 5e au 25e jour

Sa trachéotomie, gardée pendant un an par prudence, est fermée en novembre 70.

Cette amélioration persiste encore actuellement, trois ans après.

- OBSERVATION N° X

Madame HER... présente à l'âge de 25 ans en 63, des troubles de l'élocution et une paralysie faciale droite, régressive en quelques mois. Le test à la prostigmine était alors négatif.

En mars 65, apparaissent un ptosis, des troubles de la déglutition, et des troubles respiratoires importants nécessitant une trachéotomie et une assistance respiratoire pendant quelques jours. On porte alors le diagnostic de myasthénie et l'administration de 4 c. de Mytélase/jour entraîne la régression de tous les signes qui réapparaissent en juillet 65, et régressent en un mois spontanément.

Une nouvelle poussée apparaît dans l'hiver 65-66 et une radiothérapie thymique est pratiquée sans succès.

En mars puis en avril 66, surviennent encore deux poussées d'insuffisance respiratoire à l'occasion d'infections bronchiques. C'est lors de cette dernière poussée que Madame HER... entre dans le service. Après quelques jours d'assistance respiratoire nocturne, Madame HER... peut à nouveau respirer librement. Sa déglutition est normale mais elle garde un déficit musculaire des quatre membres sous Mytélase, Ephédrine et Enidrel.

Les tomographies du médiastin ne montrent pas de thymome mais une thymectomie est faite en novembre 66, et ramène un thymus vestigial assez volumineux.

L'intervention est suivie d'une amélioration transitoire de 2 mois, puis une nouvelle poussée survient, insensible aux anticholinestérasiques.

En mai 67, on décide alors de faire une première cure d'ACTH (75 mg/jour IM - 10 jours).

Après une aggravation modérée d'une semaine, l'amélioration apparaît progressivement dès la fin de la cure : la CV augmente à 90 % , 10 jours plus tard, l'alimentation est normale, le ptosis a complètement disparu. Seul persiste un déficit léger des quatre membres. Elle reçoit alors seulement de la prostigmine (10 c), de l'Ephédrine, un anovulatoire.

Cette très bonne amélioration persiste 6 mois, mais à partir de novembre 67, madame HER... présente à nouveau des troubles de la déglutition et de la phonation.

L'administration de 4 c de Mytélase (qui avait été supprimée) entraîne une régression des signes.

En juin 68, Un épisode infectieux entraîne une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation assistée pendant quelques jours après lesquels Madame HER... reste un peu moins bien. On fait alors une deuxième cure d'ACTH (100 mg/j - 10 jours) . Celle-ci n'entraîne pas d'amélioration notable.

Depuis lors, et en fait depuis sa première cure d'ACTH, Madame HER... reste dans un état stationnaire dans l'ensemble avec :

- une CV autour de 60 %
- une déglutition possible pour les aliments mixés,
- une voix nasonnée,
- la possibilité de vaquer à ses occupations dans sa maison.

Mais chaque infection saisonnière entraîne une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation assistée et une sonde gastrique pendant quelques jours.

Madame HER... a des anticorps antimuscle qui ont disparu transitoirement apres cure d'ACTH pour réapparaître ultérieurement. Elle a aussi des anticorps antiestomac, antinucléaires + au 1/10.

- OBSERVATION N° XI

En 1964, Mlle HAV... âgée de 18 ans, présente :

- une fatigabilité
- une diplopie.

L'administration de Mestinon entraîne une amélioration et permet le diagnostic de myasthénie.

En décembre 65 : poussée à l'occasion d'une péritonite appendiculaire obligeant à trachéotomiser et à mettre la malade sous respirateur pendant 6 mois. Elle reçoit pendant cette période de la Mytélase.

De 65 à 70 : l'évolution se fait par poussée associant des signes

- oculaires,
- laryngopharyngés,
- respiratoires,
- et périphériques.

Ces poussées réagissent à la Mytélase.

Depuis le début de la maladie, il existe une aménorrhée avec un taux de FSH élevé évoquant une insuffisance ovarienne primitive.

En octobre 70 : une nouvelle poussée amène la malade à être hospitalisée.

On découvre alors une névrite optique dont on ne trouvera pas l'étiologie. Il faut noter que depuis le début de la maladie il existe une parésie des loges antéro-externes de jambe et une aréflexie achilléenne.

La découverte à la scintigraphie thymique d'une fixation susternale anormale incite à pratiquer une thymectomie que la malade refuse. Elle quitte le service avec : Mytélase 8 c, et Aldactone : 200 mg.

On ne reverra la malade qu'en décembre 71 à l'occasion d'une insuffisance respiratoire aiguë déclenchée par une infection broncho-pulmonaire qui nécessite une ventilation assistée et une sonde gastrique pendant une semaine. Après une amélioration transitoire sous mytélase (8 c) une nouvelle aggravation amène à pratiquer une première cure d'ACTH. Du 20/3 ou 30/3/72 ACTH IV : 100 u/j

L'évolution clinique pendant cette cure est curieuse :

- aggravation brutale au 2e jour
- amélioration nette du 4e au 8e jour
- aggravation considérable au 8 e jour
- amélioration 2 jours après la fin permettant une respiration libre de 8 h/jour. La force musculaire bien améliorée reste faible. Pendant cette cure, il existe une hypokaliémie (3 mEq environ) et une inversion du Na/K urinaire qui, elle, était préexistante. Cette cure est associée à 8 c K Cl et à 8 c de Mytélase. On décide alors devant l'imperfection du résultat de faire une nouvelle cure sans Mytélase.

Du 4 au 14.4.72 : 2e cure cette fois-ci : Synacthène retard IM, 1 mg/j pendant 10 jours.

- aggravation importante pendant la cure
- amélioration le 3e jour après la fin de la cure, permettant une respiration libre complète,
- une déglutition meilleure bien qu'imparfaite,
- il persiste un déficit musculaire important.

Pendant cette cure la kaliémie est basse, et le rapport Na/K toujours inversé. L'existence d'un hypercorticisme n'engage pas à poursuivre la thérapeutique au Synacthène (acnée +++).

Devant ces modestes résultats, et devant la suspicion d'une hyperplasie thymique (à la scintigraphie thymique, alors que les tomographies étaient négatives), on décide de faire une thymectomie en juillet 1972.

Le thymus est d'aspect normal, à l'examen anatomopathologique on voit des images d'involution.

15 jours après l'intervention :

- la respiration libre est possible 8 h /jour
- la déglutition est possible mais imparfaite,
- la force musculaire est presque nulle.

Il est encore trop tôt pour juger du résultat de la thymectomie.

Les anticorps recherchés avant la première cure d'ACTH étaient :

- antithyroïdien +; antinucléaire + 1/5
- antiestomac + ; antimitochondrie +
- antimuscle strié +; antithymus (-)

L'immunoélectrophorèse était normale.

- OBSERVATION N° XII

Madame LEB... présente à l'âge de 30 ans une diplopie d'apparition brutale en juin 65, et de régression spontanée en un mois.

En janvier 66, la diplopie réapparaît associée à un ptosis; et en quelques mois surviennent une fatigabilité croissante, des troubles de la phonation et de la déglutition.

Le diagnostic de myasthénie est porté en juillet 66 mais la diminution de la force musculaire est incomplètement améliorée par la Prostigmine et à l'EMG il existe des signes en faveur d'une myosite. Les tomographies du médiastin ne révèlent pas de thymome.

Un traitement associant anticholinestérasiques et aldactone n'entraîne qu'une légère et transitoire amélioration puisqu'en aout 66, l'atteinte respiratoire est manifeste : Madame LEB... fait des fausses routes et est trachéotomisée et mise sous ventilation assistée.

Cette aggravation correspond à la période prémenstruelle et Madame LEB... est mise alors aux anovulatoires. Après une amélioration transitoire, Madame LEB... s'aggrave à nouveau à l'occasion d'une infection bronchique avec épanchement pleural bilatéral en janvier 67.

Après régression de cet épisode, on décide de faire en mars 67 une thymectomie et l'on découvre un thymome bénin de type thymoréticulaire, ce qui n'apporte pas d'amélioration immédiate : la malade n'a qu'une heure par jour de respiration libre et une CV à 10 %.

On décide alors de faire une cure d'ACTH en IM à la dose de 75 mg/j pendant 10 jours.

Celle-ci entraîne une faible aggravation suivie d'une amélioration très légère et transitoire sur la force musculaire des membres. On fait alors 10 jours plus tard une deuxième cure en IV à la dose de 100 mg/j pendant 10 jours, l'aggravation pendant cette cure est comparable à la première, c'est-à-dire légère, mais l'amélioration survient dès la fin de la cure, se faisant progressivement jusqu'en septembre 67.

Madame LEB... peut d'abord s'alimenter avec des aliments mixés puis respire seule en juillet (CV = 45 %) et enfin marche en août. Cette amélioration nette mais incomplète persiste 6 mois.

En janvier 68 : une surinfection pulmonaire oblige à reprendre l'assistance respiratoire et l'alimentation par sonde gastrique pendant un mois. Puis Madame LEB... récupère un état moins bon que l'état antérieur.

On essaie une troisième cure d'ACTH IV (100 mg/j - 10 jours) qui n'entraîne pas d'aggravation pendant la cure, et apporte une amélioration générale identique à celle de la 2e cure mais seulement pour 2 mois.

En juillet 68 : elle s'aggrave à nouveau (CV : 30 %) et une 4e cure d'ACTH n'entraîne qu'une faible amélioration portant sur la respiration.

Deux autres cures (ACTH puis Synacthène) seront tentées à des intervalles brefs de 3 semaines - 1 mois, sans résultats.

Ce n'est qu'après la 8e cure en janvier 69 qu'une amélioration survient permettant une déglutition normale et une respiration totalement libre.

Cette amélioration dure 5 mois et en juin 69, on note à nouveau une aggravation générale. On essaie alors l'Aldactone qui apporte une amélioration transitoire puisqu'une nouvelle poussée d'insuffisance respiratoire survient en septembre 69, et régresse rapidement.

Depuis deux ans Madame LEB... est dans un état stationnaire de myasthénie grave. Elle a fait une fois en décembre 70 un épisode d'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation assistée pour quelques jours.

Elle reste à l'Aldactone et aux anticholinestérasiques et semble mieux que lors des cures d'ACTH qui n'apportaient qu'une amélioration assez faible et transitoire. Sa kaliémie est toujours normale.

Son rapport Na/K urinaire était presque toujours inversé avant l'administration d'aldactone : il est corrigé depuis.

On a trouvé des anticorps antimuscle (+). Ils sont restés (+) après thymectomie et ont disparu transitoirement après une cure d'ACTH puisqu'ils étaient à nouveau (+) lors d'un dosage fait 6 mois après cette cure.

Par contre, elle possédait aussi des anticorps antithyroïde qui ont disparu après ACTH et n'ont pas été retrouvé 2 ans plus tard. On a trouvé aussi des anticorps antithymus en juillet 71, et des anticorps antinucléaires (+) au 1/5

- <u>OBSERVATION N° XIII</u>

En 1969, à l'âge de 48 ans, Madame ALA... présente un ptosis et des troubles de la déglutition.

Le Mytélase et la Prostigmine l'améliorent de façon spectaculaire et lui permettent de mener une vie normale jusqu'en avril 71.

Avril 71 : détresse respiratoire et première hospitalisation à St Antoine. Intubation, ventilation et cure de Synacthène quidonne un très bon résultat (0,50 mg/j pendant 8 jours).

La malade est extubée le 6e jour de la cure et quitte l'hôpital avec 6 c. de Mytélase.

Les examens découvrent une image arrondie au médiastin antéro-inférieur qui justifie l'intervention en juin 71. Exérèse d'un thymome bénin et thymectomie vestigiale.

Les suites opératoires sont simples, on poursuit le traitement à la Mytélase (4 c).

Mi-Juillet 71 : une décompensation installée en 24 h, sans cause apparente, nécessite une 2e hospitalisation à St Antoine. L'atteinte est essentiellement respiratoire et respecte la déglutition.

L'intubation et l'augmentation de la dose de Mytélase donnent une amélioration et l'on extube la malade 5 jours plus tard, mais 24 h. après, il faut la réintuber et la trachéotomiser.

On débute alors une deuxième cure de Synacthène le 21 juillet 71 : 0,50 mg/j, pendant 10 jours, associé à 1 c de Mytélase.

On note une aggravation du 4e au 8e jour :

- déficit musculaire généralisé,
- ventilation assistée permanente.

Il existe une hyperleucocytose,

La kaliémie est un peu basse

Le rapport Na/K urinaire est inversé.

Ce n'est qu'au 8e jour de cette deuxième cure que la malade entre à R. Poincaré.

Cette cure est suivie d'une injection par semaine de 1 mg de Synacthène retard. L'amélioration débute le 9e jour de cure pour aboutir à une respiration libre permanente 15 jours plus tard, et à une amélioration de la force musculaire : il persiste seulement un déficit des fléchisseurs de nuque et des releveurs de la paupière.

La malade sort avec :

- Mytélase -(6 c)
- Traline (1 c 1/2)
- Synacthène R (1 mg/semaine)

Elle porte une canule fenêtrée.

Pendant l'été 71, la survenue de coliques néphrétiques bilatérales avec infection urinaire amène à intervenir pour faire l'exérèse d'un calcul droit. A cette occasion Madame ALA... fait une poussée de myasthénie jugulée par la Prostigmine.

En novembre 71, on intervient sur les calculs gauches. Cette n intervention est à nouveau suivie d'une poussée à son tour bien jugulée par les anticholinestérasiques.

En février 72 : nouvelle poussée portant cette fois sur la déglutition, surtout, et qui semble liée à un surdosage médicamenteux. Après quelques fluctuations, on parvient à bien équilibrer le traitement avec :

- 4 c de Mytélase,
- 300 mg d'Aldastone

La malade sort et mène depuis une activité quasi normale, sans troubles respiratoires, la déglutition est tout à fair normale. Elle prend toujours 4 c de Mytélase et 3 c d'Aldactone.

Après la première cure seuls ont été trouvés des anticorps anti-muscle strié au 1/10 (faible)

Après la deuxième cure :

- antimuscle strié ++
- antinucléaire -
- antimuscle lisse -

En avril 72 :

- antimuscle strié +
- antinucléaire + au 1/15
- antimuscle lisse +
- antithymus-
- antithyroïdiens -

- OBSERVATION N° XIV

En septembre 64, Madame MART... âgée de 49 ans, est opérée d'une tumeur médiastinale, l'examen extemporané révèle qu'il s'agit d'un thymome, et la curarication peropératoire entraîne une assistance respiratoire prolongée.

En février 65, une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë survient et régresse sous anticholinestérasiques.

De 65 à 68, les fluctuations cliniques nécessitent des doses variées d'anticholinestérasiques mais la force musculaire est de plus en plus diminuée. L'activité professionnelle doit être suspendue.

En novembre 68 la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë, accompagnée de troubles de la déglutition et d'une grande fatigue entraînent l'hospitalisation à Bordeaux où Mme MAR... est trachéotomisée et mise sous assistance respiratoire pendant 3 semaines de façon permanente puis intermittente. L'adjonction d'aldactone entraîne une amélioration.

C'est en janvier 69, que Mme MAR... entre à R. Poincaré. Sa force musculaire est diminuée, elle a un faciès myasthénique, déglutit les liquides et ne respire seule que quelques heures par jour. Mais une nouvelle poussée d'insuffisance respiratoire aiguë survient et une première cure de Synacthène IV (1 mg/j - 10 jours) est faite en février 69. On arrête alors le traitement en cours (Mytélase, Mestinon, Aldactone). Le rapport Na/K urinaire restait inférieur à 1 avec l'aldactone . On note une leucopénie, des anticorps antimuscle, antithyroïde.

Cette cure est bien supportée mais n'est suivie que d'une très légère amélioration portant sur la qualité de la force musculaire des membres, la sonde gastrique d'alimentation reste indispensable et l'assistance respiratoire progressivement réduite à 12 h/24 h, après la cure devient à nouveau nécessaire en permanence un mois plus tard.

Une deuxième cure d'ACTH IV, 100 U/j - 10 jours est faite en mars 69, celle-ci s'accompagne d'une hypokaliémie à 3,2 mEq malgré l'apport important de potassium.

Une semaine après la fin de la cure la déglutition devient normale, un mois plus tard la respiration est libre 18 h/24 h.

Cette deuxième cure est donc suivie d'une amélioration plus sensible que la première mais elle ne dure que 2 mois.

En juin 69, une nouvelle poussée survient avec déglutition nulle et respiration assistée permanente.

En septembre 69, on découvre des cellules LE tandis que survient une discrète éruption du visage.

On institue alors un traitement aux corticoïdes qui est interrompu 1 mois plus tard par la survenue de troubles psychiques. L'état myasthénique qui avait été bien amélioré par les corticoïdes (puisque déglutition quasi-normale, marche possible) s'aggrave.

La persistance des cellules LE et l'arrêt des corticoïdes font administrer de l'imuran qui apporte une amélioration :

- la respiration est libre 24 h / 24
- la déglutition normale et la parole facile
- la marche possible

On arrête l'immuran pour reprendre le Cortancyl en l'associant au Plaquenil et la Mytélase (9 c), l'amélioration se poursuit jusqu'en septembre 70.

En septembre 70, une nouvelle aggravation des signes respiratoires nécessite une ventilation assistée et la pose d'une sonde gastrique. On augmente la dose de corticoïdes à 20 mg/j un sur deux, car les cellules LE sont toujours positives.

Une amélioration très progressive apparaît en décembre 70 permettant d'obtenir :

- une respiration libre totale,
- une déglutition correcte
- la possibilité de marcher

Depuis lors cet état reste stationnaire.

Les cellules LE ne sont plus retrouvées depuis décembre 70. On maintient un traitement au cortancyl $\pm$ Plaquenil.

- OBSERVATION N° XV

Mlle LEL... présente en 1964, à l'âge de 16 ans un syndrome de compression médiastinale qui conduit à la découverte d'une tumeur thymique. Elle est opérée, il s'agit d'un thymolymphocytome dont nous ne possédons pas le compte rendu histologique. Il n'existe alors aucun signe myasthénique.

Les suites opératoires sont simples et ce n'est que 4 ans après la thymectomie en février 68 que mlle LEL.. présente les premiers signes d'une myasthénie : Ptosis, diplopie, troubles de la déglutition.

Le traitement par les anticholinestérasiques seuls puis associés à l'Aldactone n'apporte aucune amélioration notable.

Quand elle entre dans le service en avril 68, elle présente :

- une ophtalmoplégie extrinséque
- ne peut avaler que des liquides
- et a une capacité vitale à 30 %

Le bilan hydroélectrolytique est normal. A l'immunoélectrophorèse on note une diminution des IgA. On retrouve chez elle des anticorps anti-muscle.

On fait alors une première cure d'ACTH de 10 jours du 23 avril au 2 mai (100 U/jour - IV). Au 3e jour de cure :

- les 17 OH stéroïdes sont à 12,4 mg/24 h
- les 17 cétostéroïdes sont à 4,5 mg/24 h

Cette cure est bien supportée. On ne note aucune aggravation des signes mais plutôt une amélioration progressive qui débute dès le 3e jour. Le ptosis régresse légèrement, la kaliémie pendant la cure est maintenue normale avec un apport de 12 g de chlorure K par jour. Le rapport Na/K est inversé.

L'amélioration se poursuit jusqu'au 10e jour après la fin de la cure où la motilité oculaire extrinséque est normale.

La déglutition et la respiration sont quasi normales (CV = 70 %). On note seulement la survenue de quelques épisodes de paralysie des membres et du cou régressant après une heure de repos.

Cette amélioration persiste 8 mois pendant lesquels Mademoiselle LEL... mène une vie normale; on note cependant la survenue d'un accident d'insuffisance respiratoire aiguë. Pendant ces 8 mois, elle prend 4 à 5 c de Mytélase et du potassium.

En janvier 69, une aggravation survient et la malade présente à nouveau un ptosis, une diplopie, des troubles de la mastication et des troubles respiratoires (CV : 40 %). On retrouve encore des anticorps antimuscle

On entreprend une 2e cure d'ACTH (100 U/j - 10 jours), associé à 5 c de Mytélase, 3 c de Prostigmine.

Au 7e jour de la cure, l'aggravation de l'état respiratoire secondaire à un syndrome infectieux bronchique impose l'intubation pendant 3 jours.

Une amélioration importante survient dès le dernier jour de la cure comparable en qualité à l'amélioration apportée par la première cure mais de durée plus brève : deux mois plus tard survient une nouvelle aggravation et à nouveau :

- ophtalmoplégie,
- atteinte respiratoire
- et une asthénie très importante.

On entreprend une troisième cure du 8 au 18 mars.

La malade est intubée puis trachéotomisée au début de la cure. Celle-ci entraîne une augmentation de la fatigabilité musculaire périphérique mais correspond à la période prémenstruelle. Dès le dernier jour de la cure l'amélioration est importante : la diplopie disparaît, la CV devient supérieure

à 50 % et Mlle LEL... sort avec une canule fenêtrée en respiration libre totale.

Cette amélioration ne dure qu'un mois et en avril 69, surviennent :

- une diplopie,
- une diminution importante de la force musculaire des membres,
- des troubles de la déglutition,
- et une nouvelle atteinte respiratoire nécessitant une respiration assistée et une sonde gastrique.

Cette aggravation correspond à un retard des règles de 15 jours on administre alors un anovulatoire. La malade reste très fatiguée et la respiration assistée devient permanente. On tente alors une 4e cure d'ACTH.

Devant l'apparition d'un syndrome infectieux (fièvre, hyperlymphocytose) au 6e jour, on donne des antibiotiques (2 g. Totapen), qui entraînent la régression de l'infection. Le Totapen est arrêté 4 jours après la fin de la cure. Cette cure s'accompagne d'une hypokaliémie à 3 mEq.

3jours après la fin de la cure, la diplopie et le ptosis ont disparu, mais l'atteinte respiratoire et les troubles de la déglutition restent inchangés. L'assistance respiratoire est nécessaire 24 h /24.

Un mois après la fin de cette 4e cure apparaît une pleurésie purulente droite de volume important contenant des germes Cocci gram (+) puis gram (-) que l'antibiothérapie ne jugulera pas. Elle est suivie d'un pyopneumothorax qui entraîne la formation d'une coque pleurale importante.

Alors que son état infectieux s'était légèrement amélioré, Mlle LEL... fit un arrêt cardiaque.

A l'autopsie, outre les lésions pulmonaires, on signale une endocardite marastique probable.

- OBSERVATION N° XVI

Mme HUE... présente en 1954 à l'âge de 30 ans une diminution de la force musculaire aux membres supérieurs, des troubles de la phonation et de la déglutition, qui conduisent au diagnostic de myasthénie : le test à la Prostigmine est positif, et à la découverte d'un thymome. Dans la région presternale, on remarque des lésions cutanées qui sont à l'examen histologique des naevi bénins. Le thymome est traité par radiothérapie qui est suivie d'une régression des signes myasthéniques durant 14 mois sans traitement.

En octobre 55 survient une rechute traitée par les anticholinestérasiques et l'hydrocortisone qui entraîne une rémission de 8 mois, jusqu'en juin 56 où réapparaissent les signes myasthéniques.

La malade est hospitalisée et l'on constate une réelle augmentation de volume de la tumeur traitée à nouveau par radiothérapie ce qui entraîne une régression partielle des troubles.

En octobre 56 on fait une thymectomie chirurgicale et l'on découvre un thymus de la taille d'une prune et d'autre part une tumeur indépendante du thymus dont l'examen histologique révèle qu'il s'agit d'un kyste dermoïde.

Cette intervention est suivie d'une rémission spectaculaire jusqu'en mai 59. Pendant deux ans et demi, Mme HUE... ne présente aucun signe myasthénique sans aucun traitement. Elle supporte très bien une grossesse et accouche en février 59.

3 mois après l'accouchement en mai 59, après le retour de couches tardif, surviennent à nouveau des troubles de la phonation et une diminution de la force musculaire des quatre membres.

Une troisième tentative de radiothérapie thymique est sans résultat (la tumeur n'avait pas récidivé).

Le traitement aux anticholinestérasiques a peu d'effet.

L'adjonction de Gynoestril après avoir noté une insuffisance en oestrogènes n'entraîne pas non plus d'amélioration.

Pendant deux ans, Mme HUE... sous traitement anticholinestérasique (Prostigmine + Mestinon) reste dans un état myasthénique stade II a.

On fait en 61 une nouvelle biopsie cutanée. L'examen histologique révèle qu'il s'agit d'un épithéliome.

En 62 : l'adjonction d'Aldactone (3 c par jour) entraîne une amélioration des signes myasthéniques, mais s'accompagne de dysménorrhées et est arrêtée après quatre mois.

L'état reste stationnaire jusqu'à l'été 68, où la myasthénie s'aggrave Les recrudescences prémenstruelles sont importantes. Mme HUE... est hospitalisée. Sa CV est à 56%.

Un naevo-carcinome présternal est enlevé en juillet 68.

C'est en novembre 68, que Mme HUE entre à R. Poincaré. On note alors sous anticholinestérasiques (Prostigmine 5 c, Mestinon 5 c), une diminution de la force musculaire prédominant aux muscles du cou, mais pas de troubles de la déglutition, une voix et une respiration normales.

Le bilan hydroélectrique est normal, la NFS montre une leucopénie : Les 17 hydroxystéroïdes sont à 11, 7 mg/24 h., les 17 cétostéroïdes sont aussi à 11,7 mg/24 h.

On note une tétrahydroaldostéronurie abaissée à 14,5 mg/24 h, sous un régime normal.

Les IgG et les IgA globulines sont diminuées, les IgM augmentées. Il n'existe pas d'anticorps, les petits lymphocytes sont augmentés à 19 %.

Une cure de Synacthène est débutée le 30 novembre 68, enIV : une injection par jour (4 ampoules dans 500 cc de sérum glucosé), associée à 2 g de tétracycline.

Celle-ci entraîne dès le premier jour une augmentation de la fatigabilité musculaire, et à partir du 2e les injections de Synacthène s'accompagnent d'accès hypertensifs. Ce qui amène au 5e jour à remplacer le Synacthène par l'ACTH qui est bien supporté jusqu'au 10e jour de cure.

Cette cure ne provoque aucun trouble respiratoire. La kaliémie est maintenue à la normale avec un apport de 4 g de K Cl. Le rapport Na/K urinaire est inversé.

Dès le lendemain de la fin de la cure, la force musculaire s'améliore nettement et ceci pour une durée de 3 mois, avec un apport d'anticholinestérasiques réduits à 3 c de Prostigmine et 3 c de Mestinon.

Mais en février 69, survient une nouvelle poussée de la myasthénie (diminution de la force musculaire) qui n'est pas améliorée par l'augmentation des anticholinestérasiques.

Pour la première fois apparaît une gêne respiratoire (CV : 43 %) et Mme HUE... est intubée le 26 février et sa respiration assistée de façon intermittente.

Une deuxième cure d'ACTH est alors entreprise le 27 février 69, jusqu'au 8 mars, associée à 4 g d'Ampicilline.

Celle-ci s'accompagne d'une aggravation moyenne les premiers jours, et d'une hypokaliémie à 2,8 mEq et d'une hyponatrémie à 130 mEq, alors que le rapport Na/K urinaire reste supérieur à 1.

Une amélioration est perceptible dès le 7e jour de la cure et permet au 10e jour de cure l'extubation.

La CV est de 90 %

La qualité de la force musculaire est comparable à celle que l'on a obtenue après la première cure.

Une laryngite et une atélectasie gauche compliquent l'évolution une semaine après la fin de la cure mais sont rapidement régressives après reprise de l'antibiothérapie.

Le malade sort fin mars avec 7 c de Mytélase et de l'Ovulène du 5e au 25e jour.

Une nouvelle poussée très brève survient associant:

- diplopie,
- troubles de la déglutition
- CV : 47 %

Mme HUE... fait alors une phlébite qui conduit à supprimer l'Ovulène. Cette poussée dure quelques jours, puis Mme HUE retrouve une activité normale. Puis elle s'améliore de plus en plus puisqu'elle peut réduire progressivement la Mytélase à 3 c par jour en septembre 70.

Elle revient une fois dans le service en janvier 71 pour ablation d'un naevocarcinome qui avait à nouveau rechuté. L'intervention sous anesthésie générale et les suites opératoires sont sans difficulté.

Elle mène actuellement une vie normale en prenant 2 à 3 c de Mytélase par jour.

- OBSERVATION N° XVII

Le début de la maladie remonte à 1966, à l'âge de 42 ans, Mme HAB... présente un ptosis puis rapidement des troubles de la déglutition et de la phonation.

En mars 67, on découvre par une médiastinographie une tumeur thymique qui est opérée en mai 67, il s'agit d'un thymome envahissant avec des caractères macroscopiques de malignité. L'examen histologique conclut : "thymome lymphoépithélila bénin".

L'intervention est suivie d'une aggravation obligeant à intuber la malade à 3 reprises, puis après augmentation des doses de Mestinon et d'Ephédrine la malade va bien et quitte le service en juillet 67.

Ce n'est qu'en avril 71 qu'une nouvelle poussée myasthénique apparaît avec insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation assistée.

Elle est transférée en septembre 71 à Marie Lannelongue où l'on découvre des récidives multiples disséminées dans le poumon et les plèvres.

En novembre 71, Mme HAB... subit donc une 2e intervention : ablation des tumeurs thymiques, sans que toutes puissent être enlevées.

Les suites sont marquées par des alternances de poussées et de régressions. La malade reste très fatiguée et l'on doit repousser les séances de cobaltothérapie prévues en post opératoire.

En février 72 on tente une première cure d'ACTH. Avant la cure :

- diplégie faciale,

- atteinte respiratoire avec de grandes fluctuations : tantôt la respiration est libre et totale 3 jours de suite, tantôt à peine deux heures,

- déglutition très médiocre : sonde gastrique

- force musculaire : déficit modéré des racines aux membres supérieurs et inférieurs, avec une amyotrophie importante,

- la kaliémie est normale,

- le rapport Na/K urinaire est supérieur à 1.

Cure du 7.2. au 17.2.72 : ACTH 100 U/j pendant 10 jours associée au traitement antérieur :

- Mestinon 5 c
- Aldactone 300 mg
- Antibiothérapie

Aggravation marquée du 4e au 7e jour avec encombrement bronchique important, hyperleucocytose, mais apyrexie.

Hypokaliémie et inversion du Na/K urinaire du 4e au 7e jour, correspondant à la période d'aggravation clinique.

Amélioration progressive dès la fin de la cure.

10 jours après la cure et sous Mestinon 5 c, Aldactone 300 mg

- force musculaire meilleurs aux membres,
- CV : 40 % permettant de respirer librement
- alimentation orale possible mais uniquement liquide

On administre une fois par semaine 1 mg de Synacthène retard Cette amélioration ne dure que un mois et une nouvelle poussée survient avec force musculaire presque nulle.

On supprime alors les anticholinestérasiques et on débute une 2e cure d'ACTH du 10.3. au 27.3.72.

A partir du 10e jour de cure, la force musculaire qui était restée presque nulle commence à s'améliorer.

La kaliémie reste normale, le rapport Na/K urinaire reste supérieur à 1, cela semble-t-il grâce à l'Aldactone et à un apport important de Na Cl (10 g.)

L'amélioration se poursuit jusqu'à mi-avril, on la force musculaire permet à la malade d'être autonome :

- la respiration est libre 14 h./ j

- mais l'état général s'est nettement altéré, Il existe une hyper-sécrétion bronchique très importante, la sonde gastrique est toujours nécessaire.

3 semaines après cette 2e cure, une nouvelle aggravation se produit aboutissant à une pseudo-tétraplégie.

On institue une cure d'entretien de 1 mg de Synacthène retard par semaine; celle-ci entraîne une amélioration globale, mais chaque injection est suivie d'une petite aggravation pendant deux jours. Cette amélioration permet de faire 4 séances de cobaltothérapie bien supportée.

En juin 72 : l'état musculaire des membres est nettement amélioré mais il persiste un déficit bulbo-protubérantiel important. La ventilation libre est de 10 à 14 h par jour, jusqu'au 3 juin où un épisode d'anoxie sévère oblige à reventiler 24 h sur 24.

On décide une troisième cure d'ACTH (100 U/J pendant 10 jours) qui entraîne une forte aggravation.

A la fin de la cure la respiration libre est possible 2 h par jour.

L'amélioration porte surtout cette fois-ci encore sur la force musculaire périphérique.

On entretient par une injection de Synacthène retard tous les 15 jours En août Madame HAB... garde le bénéfice de cette cure bien que l'amélioration soit loin d'être complète.

- OBSERVATION N° XVIII

Madame MAR... agée de 40 ans, présente des troubles de la mastication et un ptosis en 1961. Le test à la Prostigmine est positif et l'administration d'anticholinestérasiques ne l'améliore que partiellement et transitoirement.

En fait elle s'aggrave progressivement jusqu'en 1965 où l'asthénie est alors majeure : la mastication et la déglution sont difficiles, et des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë surviennent à plusieurs reprises, l'un d'eux entraînant la trachéotomie.

En 1965, on décide donc d'enlever une tumeur thymique connue depuis 1955, celle-ci ayant augmenté récemment de volume et s'étant calcifiée. L'exérèse est incomplète car la tumeur présente des adhérences. Elle est de type réticulo-thymocytaire, avec injection endoveineuse signant sa malignité.

On fait donc une cobaltothérapie post opératoire. Après une période d'aggravation suivant la radiothérapie, survient une amélioration durable pendant pendant trois ans, avec déglutition et respiration quasi normales, mais une asthénie musculaire assez importante et une diplopie inconstante persistent.

Fin 68, une petite aggravations survient : la diplopie est constante, la mastication est difficile, la fatigabilité est accrue.

C'est alors auq l'on entreprend une cure de Synacthène en janvier 69. L'aggravation pendant la cure est importante puisqu'il faut ventiler la malade.

Mais l'amélioration survient dès la fin de la cure. Elle est cependant légère.

On fait alors une deuxième cure en mai 69. Celle-ci est bien supportée et entraîne une plus grande amélioration que la première cure.

La mastication redevient normale. Il persiste seulement une diplopie et une fatigabilité permettant cependant à Madame MAR... de mener une activité normale dans sa maison. Cette amélioration est durable encore actuellement.

Madame MAR... est porteuse de nombreux anticorps :

- Anti DNA, antinucléaires,

anti estomac, thymus, muscle

anti thyroïde.

- OBSERVATION N° XIX

C'est à la suite d'un traumatisme facial en août 68 que les premiers signes apparaissent chez Monsieur DUP... alors âgé de 48 ans. Il présente une diplopie, une dysphonie, des troubles de la déglutition (ces derniers apparaissant au décours de l'intervention faite pour corriger la diplopie dont l'accident était rendu responsable).

La recherche d'un thymome ou d'un gros thymus est négative.

Un traitement au Mestinon (10 c) apporte une amélioration nette mais incomplète, il persiste :

- une déplopie faciale avec ptosis surtout gauche,
- une dysphonie
- une réduction de la toux
- la CV : 84 %

On tente alors une première cure de Synacthène IV (100 mg/j-10 jours) en mars 69, une légère aggravation survient les 7 premiers jours mais le malade garde une respiration spontanée.

3 jours après la fin de la cure, l'amélioration est franche, la CV = 100 %, mais cette amélioration régressera un peu et la résultat final sera faible et persistera 1 mois.

En avril apparaissent des douleurs musculaires nocturnes aux mollets et des douleurs épigastriques accompagnant une poussée myasthénique (troubles de la déglutition, fatigabilité importante).

Ce tableau associé à une polyglobulie évoque un syndrome para-néoplasique mais les recherches (notamment transit gastro duodénal, urographie, intraveineuse) restent négatives.

On discute l'indication d'une nouvelle cure de Synacthène mais la faiblesse du résultat de la première cure et surtout le risque d'aggravation brutale pendant la cure chez un malade qui garde encore son autonomie respiratoire conduisent à la refuser et Monsieur DUP... quittera le service avec de la Mytélase (8 c) et de la Prostigmine (1 c 1/2 avant chaque repas). Il garde une diplopie faciale et une déglutition imparfaite.

C'est en décembre 70 (2 ans après le début de sa maladie) que Monsieur DUP... est hospitalisé en urgence pour une insuffisance respiratoire aiguë de survenue brutale avec hyper sécrétion bronchique. Il faut alors l'intuber pour la première fois et le ventiler pendant 8 jours, après quoi Monsieur DUP... retrouve son état antérieur avec une diplopie faciale plus accentuée.

En avril 71, une surinfection bronchique entraîne un nouvel épisode d'insuffisance respiratoire aiguë.

La ventilation artificielle doit être prolongée cette fois-ci plusieurs semaines. Le malade est trachéotomisé.

On décide alors de tenter une 2e cure de Synacthène début juin 71 (Synacthène retard IM 1 mg/j -12 jours) associé au Mestinon (12 c) à un apport important de potassium (K Cl : 6 g) sans apport de Na Cl.

Avant la cure, Monsieur DUP... a une respiration libre intermittente de durée variable, il ne déglutit pas mais peut marcher seul.

Pendant la cure :

- il faut assister sa respiration en permanence,
- il ne peut plus se lever.

Cette aggravation clinique importante s'accompagne d'une rétention hydrosodée avec augmentation de la pression artérielle (2 cms au dessus des chiffres habituels) et une inversion du rapport Na/K urinaire, la kaliémie restant normale.

L'amélioration survient progressivement à partir du 7e jour de cure. 8 jours après la fin de celle-ci le malade respire spontanément 24 h sur 24.

La CV : 72 % (avant la cure 46 %), il avale des aliments mixés et peut marcher.

Après sa sortie de l'hôpital en juillet 71, Monsieur DUP... reçoit une injection hebdomadaire de Synacthène retard mais il arrête cette thérapeutique 1 mois plus tard, car elle entraînait une aggravation temporaire qui en masquait le bénéfice et pendant 11 mois; il prend seulement du Mestinon.

En Juillet 72, il est hospitalisé à nouveau pour une insuffisance respiratoire liée à un encombrement purulent nécessitant ventilation assistée et sonde gastrique. Après un traitement antibiotique, l'infection bronchique est jugulée mais il persiste un déficit respiratoire (ventilation assistée intermittente). On débute alors une 3e cure de Synacthène IV (1 mg/j - 10 jours) associé à du Mestinon (10 c) du Potassium (Cl K : 6 g) et à un apport de Na Cl = 8 gr., à la différence des cures précédentes.

Les premiers jours de cure apparaît une aggravation portant sur la respiration (assistée 20 à 24 h sur 24), mais le malade est moins fatigué que pendant la 2 e cure.

Dès la fin de la cure, la respiration est totalement libre, l'alimentation est quasi-normale. Il persiste une diplopie intermittente.

Il semble que cette cure faite avec un apport de sel ait été mieux supporté et ait entraîné une amélioration plus rapide que la 2e cure. Elle s'est accompagnée d'une hypokaliémie modérée.

Monsieur DUP... quitte l'hôpital avec 1 mg de Synacthène hebdomadaire.

- OBSERVATION N° XX

En juin 68, Monsieur LAI âgé de 70 ans présente une gêne respiratoire entraînant une polypnée et un déficit des muscles de la tête et du cou.

L'atteinte respiratoire s'aggrave rapidement après son installation la CV est à 10 %, il faut trachéotomiser et ventiler Monsieur LAI... en permanence.

Quelques jours plus tard un déficit musculaire généralisé survient et régresse partiellement sous Mytélase.

La recherche d'un thymome ou d'un gros thymus est négative. L'imperfection des résultats de la Mytélase font pratiquer une cure d'ACTH en juillet68 (IV 100 U/J - 14 jours).

Avant la cure :

- sonde gastrique
- ventilation assistée quasi permanente
- grabataire

La cure n'entraîne pas d'aggravation notable, mais n'est pas suivie de résultats spectaculaires : la CV est à 15 % en août. Tout au plus on peut noter une légère augmentation de la force musculaire des quatre membres.

Fin aout 68, on fait une 2e cure d'ACTH -(100 U/j - 10 jours IM) elle est bien supportée (mais le malade est déjà dans un état grave).

Une amélioration très progressive à partir du 6e jour après la fin de la cure apparaît portant surtout sur la force musculaire des membres mais la sonde gastrique restera toujours nécessaire. La respiration spontanée est insuffisante et restera assistée 24 h sur 24. Cette 2e cure apportera donc un résultat pratiquement nul.

Pendant ces deux cures,un apport important de potassium (K Cl 6 à 8 g) maintient la kaliémie normale. Le rapport Na/K urinaire reste normal Il existe des anticorps antithyroïde avant la première cure qui ne seront pas retrouvés avant la 2e cure.

Le 17.10.68 la sonde gastrique placée dans la trachée entraîne une inondation bronchique par la diase, le malade fait d'abord un coma duquel il sort hémiplégique avec des troubles psychiques et une obnubilation qui ne feront que faciliter l'encombrement bronchique.

En aout 69, une scintigraphie thymique fait apparaître une fixation anormale évoquant une tumeur thymique qui n'est pas confirmé par des tomographies.

L'état myasthénique va progressivement s'améliorer notamment la fonction respiratoire puisque la respiration spontanée est possible 24 h sur 24 en mai 70, mais en juillet 70, Monsieur LAI... fait un arrêt cardiaque dont la cause n'a pas été élucidée.

- OBSERVATION N° XXI

Le jeune J. DUV... âgé de 17 ans en 1966 présente des troubles de la déglutition, une dysphonie puis une parésie du bras gauche, et une atteinte respiratoire qui amène à le trachéotomiser en février 67 pour assister sa ventilation 12 à 15 h par jour.

L'installation rapide de la maladie s'accompagne d'un amaigrissement de 11 kg en 1 an, avec une importante amyotrophie. L'électromyogramme montre des signes d'atteinte neurogène.

De janvier à mars 67, on assiste à une récupération progressive et spontanée qui permet de fermer la trachéotomie et le malade quitte l'hôpital en parfait état.

4 mois plus tard en aout 67 apparaît une nouvelle atteinte respectant la respiration. Cette fois, le test à la prostigmine est positif, la mytélase (8 c) apporte une amélioration incomplète mais brève car en décembre 67, une nouvelle poussée survient avec atteinte respiratoire (CV = 33 %)

Il faut reouvrir la trachéotomie. On fait alors une première cure d'ACTH associée à la prise de Mytélase -(6 c)-. Avant la cure :

- déficit musculaire généralisée (ne décolle pas la tête du plan du lit)
- CV : 30 %
- sonde gastrique

Pendant la cure :

- aggravation marquée au 7e jour : force musculaire nulle, CV effondrée,
- la kaliémie reste normale avec un apport important de potassium,
- le rapport Na/K urinaire s'inverse
- on note l'apparition d'un acné.

L'amélioration survient 5 jours après la fin de la cure : elle porte d'abord sur la déglutition qui devient normale, puis sur la force musculaire: la marche est possible et sur la respiration: CV à 90 %.

Cette amélioration très franche persiste 6 mois.

Une aggravation moins importante que la précédente survient en Mai 68, CV : 72 %. Il existe des troubles intermittents et légers de la déglutition, une dysphonie, une force musculaire diminuée aux membres supérieurs.

On fait une 2e cure d'ACTH associée à la prise de Mytélase (7 c). Elle s'accompagne d'une aggravation plus légère que la première cure (la CV tombe à 50 %).

Elle est suivie d'une amélioration qui amène le malade dans un état satisfaisant identique à celui qui a suivi la 1ère cure mais qui ne durera que 3 mois.

En octobre 68, apparaît une nouvelle atteinte respiratoire avec encombrement pulmonaire. Après régression de celui-ci on fait une 3e cure, cette fois-ci de Synacthène.

Avant cette cure :

- la CV : 70 %

- la force musculaire est diminuée pour le cou et la tête, mais normale aux 4 membres.

Au 4e jour, une aggravation importante survient nécessitant une assistance respiratoire 24 h sur 24.

Cette cure est suivie d'une amélioration qui ne fait que ramener le malade dans l'état où il était avant la cure. Son effet est donc pratiquement nul.

On reprend l'ACTH qui avait apporté un bon résultat pour les 2 premières cures pour faire une 4e cure en novembre 68;

Celle-ci s'accompagne d'une aggravation moins importante que pendant la 3e cure au Synacthène.

Elle est suivie d'une amélioration progressive jusqu'en décembre 68 ces deux dernières cures n'ont donc pratiquement pas d'effet. La CV est à 60 % il persiste de légers troubles de la déglutition.

En février 69, à l'occasion d'un syndrome grippal il faut ventiler le malade quelques heures par jour.

Après cet épisode on fait une 5e cure d'ACTH, qui améliore seulement l'état respiratoire, ventilation assistée 2 h par jour.

Une 6e cure en mars apporte une amélioration plus nette mais est suivie d'une surinfection pulmonaire et d'une nouvelle poussée myasthénique avec déglutition nulle.

Une 7e cure d'ACTH en mai 69 s'accompagne d'une aggravation importante (déficit musculaire des 4 membres), mais apporte une très nette amélioration permettant une respiration libre permanente, une déglutition normale, et permet au malade de quitter l'hôpital avec 8 c de Mytélase. Son état reste stationnaire (il existe seulement une dysphonie et un léger déficit musculaire des membres), jusqu'en octobre 69, où survient une nouvelle poussée. On institue pour la première fois un traitement à l'aldactone qui apporte une nette amélioration de l'état respiratoire : CV : 60 %, de la force musculaire, mais il persiste des troubles de la déglutition. On fait alors une 8e cure d'ACTH en décembre 69. Elle s'accompagne d'une importante aggravation avec hypokaliémie; elle est suivie d'une amélioration très nette : CV : 80 %, déglutition normale. Ce bon résultat ne dure que 2 mois.

En février 70, une angine s'accompagne d'une poussée myasthénique on fait une 9e cure d'ACTH associée toujours à la prise de Mytélase, Aldactone, elle est suivie d'un bon résultat pendant 3 mois.

En mai 1970, une nouvelle poussée nécessitant ventilation assistée permanente et sonde gastrique amène à pratiquer une 10e cure d'ACTH.

Celle-ci est assez bien supportée malgré une importante rétention hydro sodée, et apporte à nouveau un bon résultat.

Le malade sort avec de la Mytélase (8 c) et de l'aldactone (4 c). Il respire librement 24 h sur 24.

La déglutition est améliorée mais lente.

Cet état persiste 6 mois.

En janvier 71, une poussée généralisée survient sans cause déclenchante manifeste. On note une amyotrophie importante avec élévation de l'urée sanguine. Après deux injections hebdomadaires de Synacthène retard qui n'apporte qu'un résultat imparfait on fait une cure intensive en février 71 (12e cure) de Synacthène (1 mg/jour) pendant 3 jours puis tous les 2 jours : au total 7 injections. Après une aggravation modérée survient une amélioration spectaculaire puisqu'il ne persistera qu'une diplopie le soir et un faciès myasthénique, mais ce bon résultat ne dure que 6 semaines.

En avril 71, une surinfection bronchique amène une poussée myasthénique; après antibiothérapie une 13e cure de Synacthène IV est entreprise. Le dernier jour survient une éruption de type allergique. L'amélioration survient deux jours après la fin de la cure; elle est franche mais brève puisqu'une rechute identique survient lors d'une surinfection bronchique en juillet 71.

On fait alors une cure de Synacthène reatrd intramusculaire bien tolérée. L'aggravation et la récupération sont comparables aux autres cures.

On entretient par une injection hebdomadaire de Synacthène retard IM. L'été 71 se passe bien jusqu'en septembre 71 ou survient une insuffisance respiratoire aiguë et une poussée généralisée nécessitant ventilation assistée et sonde gastrique. Cet épisode dure 1 mois, après une amélioration transitoire survient une nouvelle rechute. Jean reçoit toujours 1 mg de Synacthène par semaine.

De nouvelles tomographies et une scintigraphie thymique faites en décembre 72 laissent un doute sur l'existence d'un thymus,

La thymectomie pratiquée fin décembre 72 ramène un thymome vestigial hypertrophique de type régressif à l'examen anatomo pathologique. Un mois plus tard, l'amélioration est franche, la CV à 42 %, la déglutition quasi normale. Il persiste une diplégie faciale avec ptosis bilatéral plutôt moins marqué qu'auparavant.

Depuis l'intervention l'état de Jean reste stable et satisfaisant. Il reçoit toujours une injection tous les 15 jours de Synacthène retard.

On a retrouvé des anticorps antimuscles après la 10e cure alors qu'ils étaient négatifs après la 6e cure.

Les recherches d'anticorps antithymus sont toujours restées négatives.

- OBSERVATION N° XXII

Le jeune Richard GLI... présente les premiers signes de la maladie à l'âge de 16 ans en 1969 : il a une fatigabilité musculaire accrue. On ne note pas d'antécédents familiaux ni personnels si ce n'est la prise de Nivaquine les deux années précédant le début des troubles.

En quelques mois, l'atteinte est généralisée avec troubles de la déglutition puis atteinte respiratoire rapidement aggravée.

Les anticholinestérasiques n'apportent qu'une amélioration partielle instable.

Quand Richard entre dans le service en novembre 69, sa CV : 60 % il ne peut déglutir qu'après injection de prostigmine, une aggravation survenant au cours d'un syndrome grippal entraîne la trachéotomie.

La scintigraphie thymique montre une image évoquant un thymome Il est donc opéré en mars 70 et l'intervention découvre non pas un thymome mais un "gros thymus" avec réaction périviscérale donnant l'impression d'une thymite, l'histologie précise l'existence de nombreux centres germinatifs hyperplasiques, mais pas d'aspect tumoral. Cette intervention n'est suivie d'aucune amélioration :

- la déglutition reste nulle,
- la CV est de 30 %
- et Richard est grabataire.

En septembre 70, on fait une première cure d'ACTH (IV, 100 U/j) pendant 10 jours. Celle-ci n'entraîne pas d'aggravation clinique manifeste mais une rétention hydro-sodée et une hypokaliémie malgré un apport important de potassium.

Les 17 OH stéroïdes sont à 4mg/24 h, avant la cure et le 3e jour de cure, à 15 mg/24 h 10 jours après la fin de la cure, et à 4,8mg/24 h, 3 mois plus tard.

Cette cure n'entraîne qu'une amélioration discrète, il reste ventilé et garde sa sonde gastrique, il peut cependant faire quelques pas. Devant cet échec, on tente un traitement par l'immuran en décembre 70. Celui-ci est bien toléré mais n'apporte aucune amélioration et est alors arrêté après 3 semaines.

Une 2e cure de Synacthène (IM, 1 mg/j, 5 jours) est faite en avril 71, associée à de l'aldactone, et celle-ci est encore soldée par un échec.

Richard reste atteint d'une myasthénie très grave, sous respiration assistée 24 h sur 24, nourrie par une sonde gastrique et grabataire.

Il faut noter chez lui une hypokaliémie très fréquente difficile à corriger malgré l'apport massif de potassium.

Richard possède des anticorps antimuscle qui ont seulement diminué après thymectomie et sont restés stables après la première cure d'ACTH Il a aussi des anticorps antiestomac et anticolon; l'étude en immunofluorescence de son thymus a montré la présence d'immunoglobulines G en abondance dans les follicules lymphoïdes. On note aussi une augmentation du nombre des petits lymphocytes.

Une scintigraphie thymique faite en mai 71 montre une image qui semble correspondre à du tissu thymique. On décide de pratiquer une radiothérapie de la loge thymique (4.000 rads). Il est difficile de savoir s'il s'agit d'une atteinte bénigne ou maligne, la radiothérapie est suivie d'une amélioration progressive permettant de réduire l'assistance respiratoire, CV = 30 % Richard fait quelques pas. Mais son état se stabilise à un niveau très imparfait et on décide de faire une 3e cure d'ACTH fin mars 72 (100 U/ j - IV - 10 jours) associé à la prise d'Aldactone (400 mg) de 6 g de Na Cl et de 4 g de Kcl.

Au 8e jour de ce traitement, survient une deshydratation avec fuite sodée allant jusqu'au collapsus au 10e jour. Ce syndrome évoque une insuffisance surrénale.

La cure sera suivie d'une amélioration qui ne fait que ramener le sujet dans son état antérieur. Seule la CV est un peu meilleure (40 %) La fuite sodée persiste après arrêt de la corticostimuline et fait pratiquer un dosage des 17 OH stéroïdes qui sont normaux (5 mg/24 h). Les 17 céto stéroïdes sont un peu bas (6 mg/24 h), la cortisolémie est à 8 h : 12 µg/100 ml, à 20 h : 6 µg/100 ml.

Cette fuite sodée se corrige progressivement.

Richard gardera un état clinique à peu près stable lui permettant de respirer librement dans la journée mais de nombreux incidents de parcours en particulier infectieux l'obligent à vivre de façon quasi permanente à l'hôpital.

- OBSERVATION N° XXIII

Monsieur ESK... âgé de 40 ans en 1969 présente alors une dysphonie et une fatigabilité musculaire qui amènent à diagnostiquer une myasthénie que le traitement à la Prostigmine n'améliore que partiellement. On découvre un thymome qui est enlevé en février 70. L'intervention est suivie d'une très nette amélioration qui ne dure que 2 mois : une rechute survient traitée par les anticholinestérasiques + Aldactone qui ont un effet modéré.

On fait alors une radiothérapie de la loge thymique qui est suivie d'une aggravation.

En mars 71, il faut trachéotomiser le malade et le ventiler quelques jours.

En novembre 71, une cure de Synacthène n'entraîne pas d'effet marqué.

En février 72, une cobaltothérapie de la loge thymique entraîne une nouvelle aggravation avec assistance respiratoire.

Une seconde cure de Synacthène entraîne alors une amélioration partielle pendant 6 semaines suivie d'une rechute.

C'est en juin 72 que Monsieur ESK... entre à R. Poincaré. Il présente

- une diplopie,
- des troubles de la déglutition avec fausses routes,
- la respiration reste libre,
- la force musculaire, presque normale aux membres inférieurs est très diminuée aux membres supérieurs,
- les examens biologiques sont normaux,
- l'immunoélectrophorèse est normale,

- il existe des anticorps antinucléaire + au 1/5, antimuscle strié, antithyroïdiens,

- la cortisolémie est à 18 µg/100 ml

Une première cure d'ACTH est faite du 23.6. au 31.6 : 100 U/jour - 10 jours, associé à Mytélase 6 c, Aldactone 2 c, 2 gélules, un régime normosalé.

Cette cure s'accompagne d'une aggravation nécessitant l'assistance respiratoire. Une surinfection bronchique survient ainsi qu'une hypokaliémie.

Une très légère amélioration survient 8 jours après la cure portant sur la force des bras, mais la respiration est assistée 23 h sur 24.

On fait une 2e cure d'ACTH du 25.7 au 2.3. : 100 U pendant 10 jours associé à Mytélase 6 c. et Aldactone 2 c, et cette fois-ci un apport important de Na Cl : 12 g/ jour et K Cl : 6 g/jour :

- la kaliémie et le rapport Na/K urinaire restent alors normaux,
- il existe encore cette fois-ci une surinfection bronchique.

Après la cure, l'amélioration est progressive mais nette à partir du 3e jour :

- la diplopie diminue,
- la respiration devient libre 24 h/24, 15 jours plus tard,
- la déglutition est normale,
- la marche est possible.

Cette amélioration très franche est entretenue par une injection de Synacthène retard tous les quinze jours.

Chacune de ces injections est suivie d'une discrète aggravation pendant deux jours et l'amélioration est maximale du 7e au 15e jour.

- OBSERVATION N° XXIV

Les premiers signes de la maladie de Monsieur KEN... débutent en 1967 à l'âge de 32 ans par :

- une atteinte progressive et bilatérale des muscles, de la face, de la nuque, de la ceinture scapulaire, et du diaphragme,
- une atteinte discrète des muscles des membres supérieurs, les membres inférieurs restant indemnes.

En octobre 71, ce malade d'origine algérienne est hospitalisé sans diagnostic dans le service à l'occasion d'un premier épisode d'insuffisance respiratoire aiguë associée à une infection bronchopulmonaire. Il est alors intubé, ventilé puis trachéotomisé. Le test à la prostigmine est négatif.

L'EMG montre des anomalies en faveur d'une atteinte musculaire mais pas d'éléments en faveur d'un bloc neuro-musculaire type myasthénie. Cependant, l'examen clinique évocateur d'un syndrome myasthénique conduit à instituer un traitement à la Mytélase qui entraîne une une amélioration spectaculaire, ce qui confirme le diagnostic de myasthénie.

Fin novembre 71, après traitement de l'infection broncho pulmonaire et sous traitement à la Mytélase (5 c/jour) + Aldactone (400 mg), il persiste

- une très discrète atteinte faciale, une fatigabilité des bras,
- la respiration se fait libre : CV : 64 %
- la déglutition est normale.

Les tomographies du médiastin font découvrir une image de thymome confirmée par la scintigraphie.

Par ailleurs on découvre des anticorps antiestomac, antimuscle strié antinucléaire, antithymus (faibles.

A l'immunoélectrophorèse on note une augmentation nette des IgG, modérée des IgM

En mars 72, on décide de faire une thymectomie alors que Monsieur KEN... va bien (CV : 78 %)

A l'examen anatomopathologique, c'est un thymome lymphoépithélial sans signe de malignité. Le vestige thymique peu abondant est fait de quelques follicules thymocytaires à centres clairs germinatifs.

Après l'interventinn, Monsieur KEN... se sent un peuplus fatigué. Il faut signaler que devant l'apparition d'une gynécomastie on avait arrêté l'Aldactone juste avant l'intervention et adjoint du Tensilon à la Mytélase.

Un mois après l'intervention, l'état myasthénique s'aggrave :
- diplopie importante,
- marche difficile.

On reprend alors le traitement à l'Aldactone.

L'état de Monsieur KEN... n'étant pas très satisfaisant, on décide de faire une cure d'ACTH.

Avant le début de la cure :
- déglutition quasi-normale,
CV : 50 %
- diplopie très génante,
- force musculaire à peu près normale,

Du 4e au 9e jour de la cure : aggravation :
- déglutition difficile amenant à poser une sonde gastrique,
- atteinte respiratoire imposant la mise sous respirateur pendant 3 jours,

D'autre part, on découvre pendant cette cure une infection urinaire à proteus, et une infection bronchique à pyocyanique.

Sur le plan hydroélectrolytique, la cure est bien supportée.

L'amélioration apparaît dès le dernier jour de la cure :

- ventilation libre,
- déglutition normale,
- régression de la diplopie

Cette cure intensive est suivie d'une injection hebdomadaire de 1 mg de Synacthène retard.

Fin juillet après trois mois sans aucun trouble respiratoire (CV :85%) la trachéotomie est fermée.

La force musculaire est normale. Seule persiste une diplopie dans le retard latéral.

OBSERVATION N° XXV

Monsieur MEU.., âgé de 45 ans en 1965 présente une diplôpie et une gène à la mastication.

C'est à cette occasion que l'on découvre chez lui un thymome que l'on traite par radiothérapie, son état s'améliore rapidement et la malade peut reprendre son travail avec des anticholinestérasiques, mais quelques mois plus tard, une rechute survient atteignant encore et uniquement les muscles de la face; le thymus a augmenté de volume, on décide alors de faire une thymectomie en juin 66 et on retire un thymome bénin : l'intervention est suivie d'une amélioration spectaculaire au 4e jour, mais celle-ci ne persiste que trois mois et en septembre 66 une rechute survient avec pour la première fois une atteinte respiratoire et des troubles de la déglutition. L'association de l'aldactone aux anticholinestérasiques apporte une amélioration franche.

En janvier 67 survient une poussée aiguë avec insuffisance respiratoire nécessitant : intubation et assistance respiratoire puis trachéotomie.

Après cinq mois pendant lesquels l'état de Monsieur MEU... est très médiocre :

- assistance respiratoire quasi-permanente (capacité étalée entre 5 et 20 %)
- déglutition nulle, sonde gastrique,
- état grabataire.

On fait une première cure d'ACTH en Mai 67 : 50 U /J IV pendant 10 jours, celle-ci n'entraîne qu'une légère aggravation (mais l'état est déjà bien précaire : cotation 3). Aucune amélioration n'apparaît mais une atélectasie du lobe inférieur droit survient au décours de la cure. Huit jours plus tard, une

2e cure est entreprise à plus forte dose 100 U /j pendant 10 jours; une érythrose des épaules et des jambes apparaît pendant l'administration de l'ACTH; elle est suivie d'une très légère amélioration : le malade peut écrire quelques mots et sa diplopie a un peu régressé.

Une 3e cure n'aura pas d'effet.

Les 3 premières cures sont faites sans aldactone, elles s'accompagnent d'une hypokaliémie, malgré l'apport important de potassium (de 4 à 8 g de KCl/j et d'une rétention hydrosodée avec Na/K urinaire inférieur à 1.

En août 67, une 4e cure prolongée 15 jours et associée à la spironolactone n'entraîne aucune amélioration mais une deshydratation avec hyponatrémie qui fait interrompre la spironolactone.

En novembre 67 on débute un traitement à l'imuran qui entraîne une aggravation et celui-ci est rapidement interrompu.

En février 68, on reprend les cures d'ACTH : 100 U /j IV - 10 jours au rythme de une par mois environ jusqu'en octobre 68 : soit 11 cures en 9 mois.

A partir d'avril une amélioration assez nette se dessine permettant au malade de tenir assis, de prononcer quelques mots, d'avoir une autonomie respiratoire de 30 mn, mais les progrès s'arrêtent là, malgré la répétition des cures qui entraînent toujours une hypokaliémie, une rétention hydrosodée et assez souvent une infection bronchique nécessitant une antibiothérapie.

En novembre 68, on fait une 16e cure, cette fois-ci en utilisant le Synacthène ordinaire 1 U /jour IV - 10 jours. A partir du dernier jour de la cure survient une amélioration franche qui ne persiste que deux semaines. Une autre cure de Synacthène puis trois autres d'ACTH n'entraîneront que des résultats très faibles.

En septembre 69 : on essaie à nouveau la spironolactone qui entraîne une amélioration de la force musculaire et une respiration libre pendant 15 mn.

En octobre 69 : on fait une cure d'ACTH (soit la 21e depuis le début) associée à 200 mg de spironolactone. Pendant cette cure l'asthénie est beaucoup moins importante que pendant les autres cures et une nette amélioration survient portant sur la force musculaire des membres, le malade peut faire quelques pas sur la respiration qui peut se faire librement pendant 2 à 3heures consécutives.

Cette amélioration pour la première fois très franche persiste 1 mois 1/2 et à nouveau l'assistance respiratoire doit être permanente. On fait en février 70 une nouvelle cure (22e) d'ACTH qui est bien supportée et entraîne à nouveau un bon résultat : 7 heures de respiration libre par jour, en avril on commence une alimentation orale, mais une rechute survient après 1 mois 1/2.

De nouvelles cures d'ACTH ou de Synacthène seront faites "à la demande", lors des poussées, chaque cure entraîne une amélioration dont la durée augmente pour atteindre 4 à 5 mois pendant lesquelles Monsieur MEU.. peut marcher dans son appartement, respirer librement toute la journée, mais la déglutition reste impossible, la sonde gastrique est nécessaire.

Monsieur MEU... préfère les cures à l'ACTH qui semblent moins le fatiguer que le synacthène, mais après chaque cure intensive, il reçoit tous les 15 jours une injection IM de Synacthène retard qui semble bien prolonger l'amélioration et augmenter sa qualité.

Depuis octobre 69, le traitement à la spironolactone est maintenu pendant et entre les cures ce qui semble aussi correspondre à la phase d'amélioration.

On a retrouvé en 67 des anticorps antinucléaires et antimuscles avant une cure qui ont disparu après celles-ci mais les dosages n'ont pas été refaits.

oOo

CONCLUSION

Le traitement des formes graves de myasthénie par les corticotrophines est sans aucun doute une acquisition intéressante même si les résultats n'en sont qu'incomplets et passagers.

La moindre amélioration apportée à l'état de tels malades grabataires et sous respiration artificielle est déjà en soi un succès, et a un retentissement psychologique favorable.

Elle fait augurer des résultats meilleurs après cures répétées. La rançon en est l'aggravation presque certaine en cours de cure dont les malades doivent être avertis; outre les contre-indications générales de l'emploi de l'hormone corticotrope, ce traitement ne doit être entrepris que dans des services spécialisés, dans des formes rebelles et graves de myasthénie et en dehors de toute infection.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur GOULON

Vu, le Doyen de la Faculté :
Saint Antoine

Professeur LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - CAMBIER J.

La myasthénie
Vol. Baillière Edit. Paris 1966

2 - CAPE Ch., A. et UTTERBACK R.A.

Treatment of myasthénia gravis with corticotrophin hormone : massive short terne and maintenance treatment
J. of Neurol. Neuro-surg. Psychiat. 1969, 32, 290-96

3 - CASTAIGNE P., CAMBIER J. et BASSON N.

Myasthénie et tumeur thymique
in Pathologie du thymus chez l'adulte
Vol; Masson Edit. Paris 1969

4 - DALE E. Mac FARLIN and JOHN S. JOHNSON

Studies of antimuscle factor in myasthenia gravis. Reactions of fragments produced by enzymatic digestion.
The J. of immunology, vol. 106, 1, janv. 1971

5 - ELMQUIST D., HOFMANN V.W., KUGELBERG J. and QUASTEL D.M.J.

An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis.
J. Physiolo. 174, 417-434, 1964

6 - ELMQUIST D. et WARMOLTS J.P.

Myasthenia gravis : a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment.

7 - FRENKEL M.

Treatment of myasthenia grains by ovulatory suppression.
Arch. Neurol. 1964, 11, 615

8 - FREYDBERG L.D.

Place of corticotropin in treatment of myasthenia gravis
Ann. Intern. Med. 52, n° 4, 806-818, april 1960

9 - GANDIGLIOG and PINELLI P.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1968, 25, 383-396

10 - GENKINS G., KORNFELD P., OSSERMAN K.B., NAMBA T., GROB et BRUNNER N.G.

The use of ACTH and corticostéroïde in myasthenia gravis
Ann. N.Y. Ac. Sc. 1971, 183,369

11 - GIBRED F.B., NAVAB F., SMITH C.C.

Treatment of ocular myasthenia with corticotrophin.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat 1971, 34, 11-13

12 - GIDEON GOLDSTEIN

The thymus and neuromuscular fonction. A substance in thymus with causes myosites and myasthenic neuromuscular blocks in guineapigs.
Lancet 20 july 1968

13 - GOTTLIEB B. et LAUREN L.P.E.

Spironolactone in the treatment of myasthenia gravis
Lancet 1961, 2, 528

14 - GOULON M., TOURILHAC M., LORIN M.C. et NOUILHAT F.

Myasthénie familiale : à propos de deux soeurs atteintes de myasthénie.
Rev. Neurol. 1960, 103, 109

15 - GOULON M.

Confrontations thérapeutiques
Presse Médicale 1964, 72, 2461

16 - GOULON M., BAROIS A. et NOUILHAT F.

Bilan actuel des hypothèses sur la pathogénie de la myasthénie
Journées de réanimation respiratoire de l'hôpital Cl. Bernard
Paris 1er et 2 oct. 1965, Arnette edit.

17 - GOULON M., NOUAILHAT F., MARCEL G.A.

Myasthénies et syndromes myasthéniformes
Feuillets du Prat., 1969, 34, 77

18 - GOULON M., BAROIS A., GADJOS Ph;, GROSBUI S.S., JORON M.H. et BEUNAICHE M.

Le traitement de la myasthénie par les hormones corticotropes
Sem. Hop. Paris 1972 (14 dec. 3371-3375

19 - GRAVELEAU J., ACAR J., LABET R., GAUTHIER Mlle

Le traitement de la myasthénie par l'ACTH
Sem. Hop. Paris 1954, 30, 60, 3351-3354

20 - GROB D. et NAMBA T.

Corticotrophin in generalized myasthenia gravis : effect of shortterm intensive courses
JAMA, 1966, 198, n° 7, 127-131

21 - GROB D. et NAMBA T.

Studies of the mechanism of the neuromuscular block in myasthenia gravis and carcinomatous myopathy in muscle diseases
Enc. Med. Amsterdam 1970

22 - HOUSLEY J. et OPPENHEIM J.J.

Lymphocytes transformation in thymectomized patients with myasthenia gravis.
Brit. Med. J. 1972, 2, 679

23 - JULIA P., ELLIS for Pr. PILKINGTON and Dr. SANDERSON K.V.

Unilateral hirsutisme, épithelial naevus, polydactyly, premature fusion of epiphyses of right leg and myasthenia gravis.
royal soc. of medecine, Section of dermatology, 19 nov. 1970

24 - KLEIN J., OSSERMAN K.E.

Studies in myasthenia gravis; pituitary adrenal function
New Engl. J. Med. 1964, 271, 177

25 - KORNFELD F., SIEGAL N., WEINER L.B., OSSERMAN K.E.

Studies in myasthenia gravis : immunologic responses in thymectomized and non thymectomized patients.
Ann. Int. Med. 1965, 63, 416

26 - LANG W., KORNFELD P., WEINER L.B., KERMITE OSSERMAN

Studies in myasthenia gravis : incidence of muscle precipitating antibodies correlated with positive immunofluorescence.
Am. J. of Clin. Path. 1969, 51, 239-244

27 - LEBRIGAND H.

Traitement chirurgical de la myasthénie par la thymectomie
Feuillets du Prat. 1969, 34 , 121

28 - LEVASSEUR Ph., ROJAS, RANDA M., A., MERLIER K. et LEBRIGAND H.

Résultats actuels du traitement chirurgical de la myasthénie par la thymectomie.
Ann. Med. Int. 1971, 122, 931

29 - LIVERSEDGE L.A.

Short term intensive corticotrophin : treatment in myasthenia gravis.
Proc. Roy. Soc. Med. volume 64, May 1971, p.492

30 - MARGAIRAZ A. et COULAUD J.P.

La réanimation respiratoire des syndromes myasthéniques graves.
Journées de Réanimation respiratoire de l'hop. Cl. Bernard; Paris
1 et 2 oct. 1965

31 - NAMBA T., SHAPIRO M.S.,ARIMONI S., et GROB D.

Effects of corticotrophin in patients with generalized myasthenie gravis
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1100

32 - NAMBA T.,ARIMONI S, et GROB D.

Lymphocytes of patients with myasthénia gravis.
Arch. Neurol. 1969, 21, 285

33 - NAMBA T., BRUNNER M.C., SHAPIRO M.S. et GROB D.

Corticotrophin therapy in myasthenia gravis : effects, indications and limitations.
Neuroc, 1971, 21, 1008-1018

34 - NAMBA T., ARIMORI S., GROB D.

Effect of mice intravenous administration of lymphocytes from normal subjects and from patients with myasthenia gravis.
Neurology, vol. 19, 1969, p.461

35 - NASTUK W.L., PLESCIA O.J. and OSSERMAN K.E.

Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105, p.177, 1960

36 - NASTUK W.L.

Mechanisms of neuromuscular blockade
Ann. N.Y. Acad. sci. 1971, 183, 171

37 - NOUILHAT F. et MARCEL G.A.

Syndromes myasthéniques et pathologie du thymus.
Gazette Med. 1969, 76, 1147

38 - NOUILHAT F.

Conduite thérapeutique devant une crise myasthénique.
Revue. du Prat. 1970, 20, 3797

39 - NOUILHAT F.

Accidents rénaux et nerveux de la colistine
Entretiens de Bichat Paris 1966

40 - OOSTERHUIS J.H., BETHLEM J., FELTKAMP T.

Muscle pathology, thymoma and immunological abnormalities
in patients cith myasthenia gravis.
J. Neurol.? Neurosurg. Psychiat. 1968, 31, 460-463

41 - OSSERMAN K.E. et GENKINS G.

Studies in myasthenia gravis : short term massive corticotrophin
therapy.
JAMA 1966, 198, 699

42 - OSSERMAN K.E. et GENKINS G.

Studies in myasthenia gravis : review of a twenty year experience
in over 1200 patients.
The Mount Sinaï J. of Med. 1971, 30, 497

43 - PAPATESTAS A.E., ALPERT L.I., OSSERMAN K.E., OSSERMAN R.J.
et KARK A.E.
Studies in myasthenia gravis : effects of thymectomy
Am. J. Med. 1971, 50, 465

44 - PAPIERNIK M., BAROIS A., GOULON M. et NESELOFF C.

Increase in response of myasthenic lymphocytes to stimulation by
phyto-hemaegglutinine.
Clin. Exper. Immunol. (à paraître)

45 - PERLO V.F., POSKANZER D.C., SCHWAB R.S., VIETS H.R. OSSERMAN K.E. et GENKINS C.

Myasthenia gravis. Evaluation in 1355 patients
Neurology 1966, 16, 431

46 - ROWLAND L.P.

Immunosuppressive drugs in treatment of myasthenia gravis
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 183, 351

47 - RULE A.H. et KORNFELD F.

Studies in myasthenia gravis. Biologic aspects
The Mount Sinaï J. of Med. , 1971, 38, 538

48 - SCHLEZINGER N.S.

Present status of therapy in myasthenia gravis.
JAMA 1952, fev. 16

49 - SCHULE M.D. et SCHWAB R.S.

Results of thymic (mediastinal) irradiation in patients with myasthenia gravis.
Am. N.Y. Acad. Sci. 1971, 183, 305

50 - SHAPIRO M.S., NAMBA T. et GROB D.

Corticotrophin therapy and thymectomy in managment of myasthenia gravis.
Arch. Neurol. 1971, 24, 65-71

51 - SIMPSON

Myasthenia gravis : a new hypothesis
Scottish medical journal octobre 1960, n° 10, p.419

52 - SIMPSON

A morphological explanation of the transmission defect in myasthenia gravis.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 183, 241

53 - SOFFER J.L., GABRILOVE J.L., LAQUER H.P.

The effect of ACTH in myasthenia gravis with tumor of the thymus
J. Mount Sinaï Hosp. 1948, 15, 75

54 - SZOBORA

On the treatment of myasthenia gravis.
Act. Med. Acad. Sc. Hung 1969, Tome 26 -(2)-, 103-119

55 - STRAUSS A.J.L. et VAN DERGELD N.V.R.

The thymus and human diseases with auto immune concomitants with special reference to myasthenia gravis in "the thymus"
Cina Foundation Symposium 1966

56 - TAMIENT - DEPIERRE F.

Aquisitions recentes sur la transmission neuro-musculaire et les relaxants musculaires.
Acta Institut Anesth. 1967, 16, 35

57 - TORDA C. et WOLFF H.

Effects of administration of the adrenocorticotrophin hormone on patients with myasthenia gravis.
ARCH New Psych. 1951, 66, 163.

58 - VACAREZZA J. et PELTH L.

Action dé la corticotrophine sur l'activité cholinestérasique sanguine, chez des sujets normaux et chez des malades allergiques respiratoires.
Press. Med. 1960, 68, 773

59 - VACAREZZA J. et WILLSON J.A.

The effect of ACTH on cholinesterase activity in plasma, whole blood and blood cells of rats.
Experientia 1964, 20, 25

60 - VON REIS G., LILJESTRAND A., MATELL G.

Treatment of severe myasthenia gravis with large doses of ACTH
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1966, 135, 409-416

61 - WARMOLTS J.R. et ENGEN W.K.

Benefit from alternate day, prednisone in myasthenia gravis
Neurol. 1971, 21, 412

62 - YINIS E.J., STUTMAN C. et GOOD R.A.

Thymus, immunity and auto immunity
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971, 183, 205